UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER – TOULOUSE III
UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 Nº 71

AGAMMAGLOBULINÉMIE DE L'ENFANT ET SES FORMES PARTIELLES

Étude clinique, biologique et cytogénétique de 8 familles

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Avril 1971

par

Elisabeth SUAU

Membres du Jury

MM. BARDIER *Président*

LAPORTE
DUCOS
RÉGNIER *Assesseurs*

DALOUS *Suppléant*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0001

AGAMMAGLOBULINÉMIE DE L'ENFANT ET SES FORMES PARTIELLES

Étude clinique, biologique et cytogénétique de 8 familles

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER – TOULOUSE III

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 71

AGAMMAGLOBULINÉMIE DE L'ENFANT ET SES FORMES PARTIELLES

Étude clinique, biologique et cytogénétique de 8 familles

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Avril 1971

par

Elisabeth SUAU

Membres du Jury

MM. BARDIER *Président*

LAPORTE, DUCOS, RÉGNIER *Assesseurs*

DALOUS *Suppléant*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne - TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNIVERSITES MEDICALES

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE ..... MM. **Lareng.**
1er VICE-PRESIDENT. . . . . **Mathis.**
DIRECTEUR DE L'UNIVERSITE DE SCIENCES MEDICALES. . . . . **Monnier.** TOULOUSE-PURPAN
DIRECTEUR DE L'UNIVERSITE DE SCIENCES MEDICALES TOULOUSE-RANGUEIL . . . . . **Enjalbert.**
DOYENS HONORAIRES ..... MM. **Lazorthes, Gorse, Calvet,**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. **Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bugnard, Vincent, Morel, Bouisset, Calmettes, Thomas, Lagrot, Dulucq.**

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique ..... MM. **Dardenne.**
Clinique médicale Sud ..... **Gadrat.**
Clinique chirurgicale ..... **Ficat.**
Clinique chirurgicale A et gynécologique .. .. **Poulhès.**
Clinique chirurgicale B et du cancer ..... **Grimaud.**
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..... **Pasquié.**
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique .... **Rieunau.**
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire ..... **Enjalbert**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..... **Bazex.**
Clinique des maladies des voies urinaires ..... **Lhez.**
Clinique des maladies infectieuses ..... **Armengaud Max.**
Clinique médicale infantile et puériculture ..... **Sorel.**
Clinique médicale de la première enfance ..... **Bardier.**
Clinique de neuro-chirurgie ... **Lazorthes.**
Clinique neurologique et psychiatrique ..... **Géraud.**
Clinique obstétricale ..... **Pontonnier.**
Clinique odonto-stomatologique **Cadenat.**
Clinique ophtalmologique ..... **N...**
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale ..... **Calvet.**
Clinique de pneumo-phtisiologie ..... **Delaude.**
Clinique rhumatologique ..... **Ruffié René.**
Accouchement et obstétricie sociale ..... **Monrozies.**
Anatomie ..... **Bastide.**
Anatomie pathologique ..... **Fabre Jacques**
Anesthésie et réanimation ..... **Lareng.**
Bactériologie et virologie ..... Mme **Enjalbert.**
Biophysique médicale A ..... MM. **Auvergnat.**
Biophysique médicale B ..... **Cau.**
Chimie biologique ..... **Valdiguié Paul**
Electro-radiologie ..... **Marquès.**
Embryologie générale ..... **Brouqui Jean.**
Hématologie ..... **Ruffié Jacques.**
Histologie ..... **Bimes.**
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..... **N...**
Cardiologie clinique et expérimentale. ..... **N...**
Hygiène et médecine sociale .. **Monnier.**
Immunologie. . . . . **Ducos.**
Médecine légale et médecine du travail ..... **Planques.**
Pathologie chirurgicale ..... **Dambrin.**
Pathologie générale et médecine expérimentale ..... **Sendrail.**
Pathologie médicale ..... **Ribaut.**
Physiologie ..... **Laporte Yves.**
Physiologie appliquée et pharmacologie ..... **Balsset.**
Pneumologie et clinique médicale **Laporte Jacques.**
Thérapeutique ..... **Darnaud.**

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et embriologie..... MM. **Guilhem.**
Anatomie pathologique ..... **Bouissou**
Biochimie médicale ..... **Douste-Blazy.**
Histologie et embryologie .... **Planel.**
Oto-rhino-laryngologie ..... **Claux.**
Pathologie médicale ..... **Goulard.**
Physiologie ..... **Montastruc.**
Physiologie ..... **Bessou.**
Physique médicale ..... **Commenay.**
Pneumo-phtisiologie ..... **Miguères.**

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique ..... M. **Fabre Jean.**
Bactériologie, Parasitologie. Mme **Lareng.**
Biochimie médicale ..... **Valdiguié Pierre.**
Chirurgie générale ..... **Gédéon.**
Chirurgie générale ..... **Sarrazin.**
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire ..... **Eschapasse.**
Electro-radiologie ..... **Pons.**
Electro-radiologie ..... **Rouilleau.**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Bollinelli.**
Ophtalmologie ..... **Déodati.**
Pédiatrie ..... **Delous.**
Neurochirurgie ..... **Esperce Jacques.**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Sire.**
Pédiatrie ..... **Régnier.**
Médecine générale ..... **Ribet.**

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie ..... MM. **Estrade.**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Bes.**
Pathologie expérimentale .... **Gleizes.**
Médecine générale. . . . . **Arlet J.**
Dermatologie, Vénéréologie. . **Dupré.**
Thérapeutique. . . . . **Denard.**
Physiologie. . . . . **Géral J.-Pierre.**
Cardiologie. . . . . **Bounhoure.**
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie..... **Salvador M.**
Radiologie. . . . . **Combes P.**
Pneumo-phtisiologie. . . . . **Albarède J.-L.**
Pédiatrie génétique médicale . **Rochiccioli P.**
Chirurgie générale. . . . . **Escat J.**
Chirurgie générale. . . . . **Costagliola**
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive. . . . . **Utheza Guy**
Urologie . . . . . **Pontonnier F.**
Histologie, Embryologie Cytogénétique. . . . . **Soleilhavoup**
Biophysique . . . . . **Guiraud R.**
Physiologie. . . . . **Pagès Bernard**
Parasitologie . . . . . **Larrouy**
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang. . . . . **Bierme R.**
Anatomie et organogénèse **Juskiewenski S.**
Médecine interne. . . . . Fédou Robert.
Chirurgie générale . . . . . Pascal.

AGREGES

Médecine générale ..... MM. **Calazel.**
Médecine générale ..... **Le Taillec**
Médecine générale ..... **Goubert.**
Médecine légale ..... **Grimaud-Weil.**
Neurologie et psychiatrie ..... **Sarrat.**
Ophtalmologie ..... **Bec.**

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale ..... MM. **Souquet.**
Pathologie chirurgicale ..... **Dieulafé.**
Obstétrique ..... **Dupuis Guy.**

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie. ..... M. **Lebeurrie.**

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire général de l'Université. M. **Prineau J.-P.**

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A LA MÉMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

dont la droiture, le dévouement, la générosité sont pour nous un exemple.

Bien faible témoignage de toute ma tendresse et de ma reconnaissance.

A MES FRERES ET A MA BELLE-SŒUR

A TOUS LES MIENS

En gage de ma grande affection et d'infinie reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. BARDIER

Professeur de Clinique des Maladies de la 1ère enfance
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez accueilli dans votre École avec une grande bienveillance, voici plusieurs années. Durant notre externat, puis tout notre internat, nous avons pu apprécier vos qualités d'esprit et de cœur. Nous n'oublions pas que c'est auprès de vous que nous avons commencé à nous intéresser à la pédiatrie.

Nous sommes heureux du grand honneur que vous nous faites en présidant notre jury de thèse.

Pour tout cela, nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance et à vous assurer de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur J. LAPORTE

Professeur de séméiologie et de clinique médicale - Médecin des hôpitaux

Vous nous avez prodigué un enseignement clair et précis et nous avons toujours admiré votre sens clinique très profond et vos qualités humaines.
Vous nous faites le grand honneur de nous accueillir parmi vos élèves et nous sommes très sensible à votre soutien.
Nous sommes heureux de pouvoir vous témoigner notre profond attachement et notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur J. DUCOS

Professeur d'Immunologie - Biologiste des hôpitaux - Directeur Régional du Centre de Transfusion Sanguine - Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Nous avons toujours admiré en vous votre science et votre rigueur de raisonnement. Vous nous avez donné le goût de l'Immunologie. Nous sommes très heureux que vous ayez accepté de juger notre travail
Nous vous remercions de l'aide précieuse que nous avons trouvé aupres de vous pour la réalisation de cette thèse.

Monsieur le Professeur C. RÉGNIER

Professeur de Pédiatrie - Médecin des hôpitaux

Durant plusieurs stages en Pédiatrie, nous avons bénéficié de votre enseignement emprunt de rigueur et de sobriété, ainsi que d'esprit critique.
Nous sommes très sensible à la confiance que vous nous avez fait en nous confiant ce sujet de thèse.
Veuillez trouver dans ce travail, le faible témoignage de notre sincère gratitude et de notre fidèle attachement.

Monsieur le Professeur A. DALOUS

Professeur de Pédiatrie - Médecin des Hôpitaux

Votre intelligence, vos grandes qualités humaines, votre clarté d'esprit nous ont profondément marqué.
Nous voudrions que ce travail manifeste la preuve de notre très sincère attachement.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur R. SOREL

Nous avons toujours trouvé auprès de vous un soutien paternel et admiré vos qualités de cœur.

Monsieur le Professeur J. MONNIER

Les six mois passés dans votre service furent parmi les plus agréables de notre internat.
Nous avons admiré en vous votre sens clinique ainsi que votre clarté de raisonnement. Vous nous avez témoigné de précieux conseils.
Nous vous assurons de notre attachement.

Monsieur le Professeur J. GADRAT

Monsieur le Professeur E. ENJALBERT

Nous vous remercions de l'aide que nous avons trouvé auprès de vous, pour réaliser ce travail.

Monsieur le Professeur ROCCHICIOLI

Monsieur le Professeur S. JUSKIEWENSKI

Monsieur le Professeur M. SALVADOR

Monsieur le Professeur J. RUFFIÉ

Monsieur le Professeur R. BIERMÉ

Monsieur le Professeur Y. LE TALLEC

Monsieur le Professeur FÉDOU

● Nous tenons à remercier tous ceux qui ont collaboré à ce travail :

- l'équipe du Centre de Transfusion Sanguine : Dr COLOMBIES, Dr DE BOISSEZON, Dr OHAYON, Dr GROZDÉA, Mme BLANC, Mlle MARTY.

- l'équipe de Bactério-Virologie : Mme LARENG, Mme PUEL, Mme DIDIER

● Aux médecins qui animent les services cliniques des maladies de la 1ère et 2ème enfance : Professeur SOREL et Professeur BARDIER

J. MARTINEZ
Ph. BARTHE
J. GHISOLFI
E. SOREL
J.P. CARRIERE

● Au Docteur CARTON

● A nos amis de l'internat, en souvenir de quatre années heureuses.

INTRODUCTION

Les infections à répétition occupent chez l'enfant une place très importante et constituent ainsi un problème fréquent pour tout pédiatre.

Ce n'est que récemment en 1952., que BRUTON rapporte le premier cas d'un enfant présentant des syndromes infectieux multiples à répétition dont l'étiologie est l'absence d'immunoglobulines.

Très vite les cas publiés vont se multiplier. Leur précision d'exploration vont être parallèles aux progrès de l'immunologie : discipline très récente.

Ces infections sont dues à une diminution des processus de défense :

- *soit des polynucléaires*
- *soit de l'immunité cellulaire (lymphocyte) ou humorale (immunoglobulines)*

L'étude des agammaglobulinémies totales ou partielles de l'enfance constitue un chapitre du cadre plus général des déficits immunitaires.

Mieux connus, explorés d'une manière plus profonde, susceptibles depuis une quinzaine d'années d'un traitement substitutif, ces agammaglobulinémies posent à l'heure actuelle, **quatre ordres de problèmes.**

- Le premier *est celui de la limite entre les taux normaux et pathologiques des immunoglobulines. Il n'est pour s'en convaincre que de constater la très grande variabilité des statistiques sur les immunoglobulines en fonction de l'âge des enfants, quant à l'appréciation de leur taux.*

Quel est le seuil limite de ces immunoglobulines chez l'enfant normal ? Quelle est la différence entre les hypogammaglobulinemies profondes et celles dites physiologiques ?

- Le second *est celui des relations entre l'immunité cellulaire et l'immunité humorale. Les tests d'exploration permettent de bien les individualiser. Cependant il est nécessaire de se rappeler que ces deux types d'immunité ont entre elles, des liens profonds.*

- Le troisième *consiste à définir les rapports entre ces déficits immunitaires et les maladies autoimmunes.*

- Le quatrième *problème est en relation avec les travaux récents : le cadre nosologique de ces déficits en immunoglobulines devient plus précis en fonction de leur spécificité : déficits portant-sur toutes les variétés d'immunoglobulines : Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, Ig E*

- ou sur une seule classe Ig G ou Ig A ou Ig M

- ou sur un type de sous-classe : γ 1 ou γ 2 ou γ 3 ou γ 4 pour Ig G.

L'INTÉRET DE CETTE ÉTUDE EST DOUBLE

Tout d'abord pratique : *celui du diagnostic clinique, du pronostic et de la thérapeutique*

Puis théorique et biologique : *étude des immunoglobulines et de leur biosynthèse.*

Nous envisagerons ces différents problèmes à la lumière des 8 observations d'enfants avec exploration familiale présentant une agammaglobulinémie totale ou partielle, recueillies dans les services des maladies de la première enfance (Pr BARDIER) et celle de la deuxième enfance (Pr. SOREL).

Ainsi, nous envisagerons :

– Après un bref rappel des moyens de défense qui nous permettra de préciser le rôle du polynucléaire, de l'immunité cellulaire et humorale ;

Nous présenterons une classification des déficits immunitaires pour permettre de replacer les agammaglobulinémies dans ce cadre plus général.

– Nous exposerons ensuite les moyens d'exploration des malades presentant un déficit en immunoglobulines, et plus particulièrement ceux utilisés dans nos observations.

– Après avoir rassemblé nos observations, nous aborderons enfin les discussions cliniques, thérapeutiques, biologiques et pathogéniques.

CHAPITRE I

MOYENS DE DÉFENSE CONTRE L'INFECTION

. L'état normal d'un individu est le résultat d'un équilibre entre ses propres exigences cellulaires et celles d'une multitude demicroorganismesqu'il héberge et qui contribue à la vigilance de son homeostasie et de ses uerenses. La maladie infectieuse ne peut plus être considérée comme liée uniquement aux variations de virulence ou à la pénétration des germes microbiens ; elle dépend tout autant de facteurs liés à l'hôte lui-même : absence, affaiblissement et désorganisation de ses défenses. Ainsi, nous rejoignons l'ancien concept du "terrain". Il existe ainsi dans la maladie infectieuse un véritable conflit entre les armes **offensives** représentées par les germes et les moyens de **défense** de l'organisme.

. Deux grands types de phénomènes interviennent dans la défense de l'organisme :
- humoraux d'une part, spécifiques ou non ;
- cellulaires d'autre part, spécifiques ou non.

Mais ces deux mécanismes ne sont pas indépendants et sont étroitement liés entre eux. Leur séparation n'a la valeur que d'un schéma ; ils agissent à plusieurs niveaux des moyens de défense.

Aussi, il nous parait plus logique de décrire la succession des processus mis en jeu, en exposant le déroulement des différentes phases des réactions de défense. Mais considérer ces éléments successivement et indépendamment donne une image fausse de la réalité. Ils sont en fait étroitement intriqués les uns aux autres et toute insuffisance totale ou partielle de l'un d'eux risque d'amoindrir l'efficacité de l'ensemble.

Aussi nous étudierons successivement :

1 - les *processus précoces* : soit la voie *afférente* assez brièvement ;

2 - puis les *processus retardés* : soit la voie *efferente* dont l'exposé nous interesse beaucoup pour notre sujet de thèse.

I - VOIE AFFERENTE : PROCESSUS PRÉCOCES

A. ROLE DU REVETEMENT CUTANÉOMUQUEUX

En effet, il représente la première barrière :

a - Les Téguments

Le revêtement extérieur forme un véritable écran infranchissable grâce :

- à sa propriété bactéricide liée à son pH acide ;
- à ses acides gras ;
- à ses sécrétions.

La présence d'excoriations, de solution de continuité peut constituer une porte d'entrée.

b - Les muqueuses

La barrière est ici plus perméable qu'au niveau de la peau, la moindre excoriation entraine une infection possible, comme l'a montré Pasteur pour le charbon.

L'établissement d'une flore microbienne *intestinale* est utile pour l'équilibre et s'oppose ainsi à la pullulation de germes virulents ; ceci est bien démontré par les incidents des antibiotiques qui rompant cet équilibre, entrainent des diarrhées.

Au niveau de *l'arbre respiratoire*, la formation de mucus, l'action des cils sont très importantes, de même qu'au niveau de toutes les muqueuses, du lysozyme, découvert par Flemming. Ce lysozyme attaque la paroi des bactéries et les rend ainsi très fragiles ; son rôle se situe surtout au niveau des germes commensals et non des virulents.

L'immunité locale précise sera étudiée dans un chapitre spécial.

Malgré cette première barrière, il arrive que les germes pénétrent dans l'organisme; ils vont entrainer alors une succession de réactions de défense, dont la première est représentée par les phénomènes inflammatoires.

B. RÉACTION INFLAMMATOIRE

a - Aspects

- Les vaisseaux sont dilatés, congestionnés ;
- Une transudation de liquide d'œdème riche en fibrine a lieu ;
- l'arrivée des leucocytes est plus importante ;
- 3 stades sont alors décrits :

1 - margination des polynucléaires ;

2 - diapédèse grâce à leurs pseudopodes ;

3 - afflux vers le foyer infectieux des polynucléaires, mais aussi des macrophages, des lymphocytes, des monocytes.

b - Mécanismes

Locaux

L'histamine augmenterait la perméabilité capillaire ;

Les leucotaxines favoriseraient la diapédèse ;

Les *kinines* expliqueraient la vasodilatation, l'hyperperméabilité capillaire ;

Généraux

Le rôle du système *nerveux végétatif* est bien schématisé par le phénomène de Reilly ;

Le couple *hypophyso surrenalien* permet la libération de *cortisone* qui a un pouvoir antiinflammatoire

C. PHAGOCYTOSE ET PINOCYTOSE

Découverte en 1880 par Metchnikoff, la *phagocytose* est la propriété que possèdent certaines cellules, d'englober et de détruire les corpuscules étrangers à l'organisme et notamment les microbes.

Deux types de cellules sont capables de telles propriétés :

- *le polynucléaire* mobile, très riche en enzyme, joue un rôle important dans la capture et la destruction des bactéries ;
- *le macrophage* capable de s'attaquer à des débris cellulaires mais aussi à des parasites (toxoplasmes)

La pinocytose correspondant à un phénomène identique pour des gouttelettes lipidiques constitue une étape essentielle dans les réactions immunitaires de l'organisme

Mécanismes

1er temps : *chimiotaxie* : les polynucléaires sont attirés par les agents infectieux. Les processus mis en jeu sont assez mal connus, cependant il est reconnu que certains facteurs favorisent cette migration alors que la kinine, l'acide lactique la diminuent.

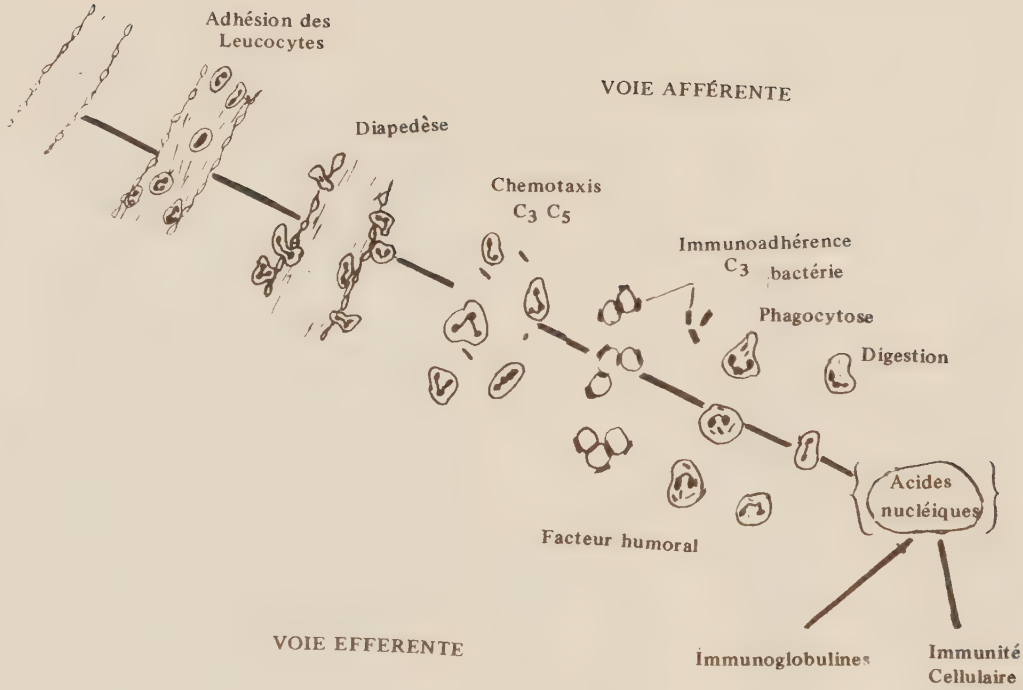

Adhésion des
Leucocytes
VOIE AFFÉRENTE
Diapedèse
Chemotaxis
C_3 C_5
Immunoadhérence
C_3 bactérie
Phagocytose
Digestion
Acides
nucléiques
Facteur humoral
VOIE EFFERENTE
Immunoglobulines
Immunité
Cellulaire

SCHÉMA 1

2ème temps : *adhérence du phagocyte à la bactérie* où interviennent :

- les *mouvements* du macrophage ;
- l'existence de *récepteurs* sur leurs membranes où se fixent les germes ;
- *l'opsonine* : au cours du phénomène d'opsonisation des anticorps spécifiques se fixent sur la paroi des germes et facilitent leur englobement. Il existe également des opsonines non spécifiques ;
- *la bactérie elle-même,* grâce à ses propriétés spécifiques telle que la capsule du pneumocoque qui le protège .

3ème temps : *ingestion*

Le germe est inclu dans une vacuole de digestion après avoir été englobé par les pseudopodes

Devenir de la bactérie phagocytée

Ainsi placée dans la vacuole de digestion, elle va être digérée par les différents enzymes qui s'y trouvent accumulés et déversés, provenant essentiellement du lysozome.

- Le plus souvent le *germe est tué,* les restes vont servir de point de départ à la 2ème voie principale des réactions de défense : à la réponse immunitaire, et plus particulièrement à la synthèse des anticorps.

- Exceptionnellement, *le germe n'est pas tué,* il prolifère dans le polynucléaire et résiste donc aux antibiotiques. C'est le cas du bacille de Koch, de la Brucella, de la Listeria. En pathologie, ceci correspond à une maladie récemment découverte : la granulomatose septique.

*
* *

Ainsi, la phagocytose représente une arme de défense rapide, beaucoup de maladies infectieuses s'arrêtent là sous sa seule influence.

Mais, parfois elle est dépassée, elle ne suffit plus à protéger l'individu. La phagocytose est donc un phénomène *complexe* où interviennent de nombreux facteurs à la fois *cellulaires et humoraux,* mais aussi un phénomène *non spécifique* dans la majorité des phases successives, mais où cependant les opsonines spécifiques jouent un rôle.

Schéma n° 1

II - VOIE EFFERENTE : PROCESSUS RETARDÉS

Ce sont les processus proprement immunologiques, la seconde ligne de défense. Il est classique de la différencier en deux grands chapitres :

- Immunité cellulaire ;
- Immunité humorale.

Mais ceci n'a la valeur que d'un schéma, et ces deux chapitres sont en fait intriqués, en particulier l'immunité humorale fait appel aux réactions cellulaires.

L'étude des phénomènes cellulaires est exposée en premier car ils forment l'assise principale de ces processus immunitaires.

A. CELLULES IMMUNOLOGIQUEMENT COMPÉTENTES : IMMUNITÉ CELLULAIRE

Nous schématiserons ce mécanisme cellulaire étant donné la très grande hétérogénéité cellulaire, tant du point de vue morphologique que fonctionnelle, et de leur interaction.

Les cellules immunologiquement compétentes sont des cellules capables de répondre à un antigène directement ou d'induire la réponse d'autres cellules.

I - Classification morphologique des cellules immunologiquement compétentes

1. Différents types de cellules

Nous ne ferons que les citer car cette notion est bien classique.

- les macrophages : étant la première cellule intéressée, a un pouvoir de phagocytose. Ils sont omniprésents chez l'individu en particulier dans le sang et les organes lymphoïdes
- les lymphocytes cellules prédominantes :
  - le grand lymphocyte ;
  - le petit lymphocyte ;
  - le lymphoblaste.
- le plasmocyte, dérivant du plasmoblaste, lui-même provenant d'une cellule souche (stem cell) ou du lymphoblaste.

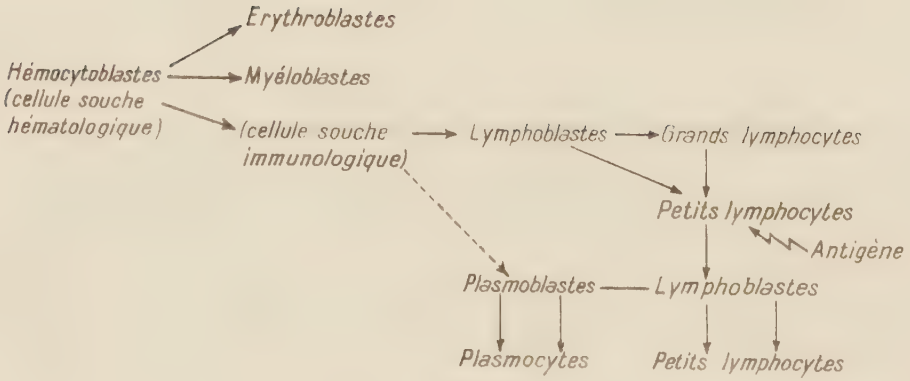


Fig. 2

Origine des cellules lymphoïdes.

2. Siège

. Ganglions lymphatiques

Il existe des follicules lymphoïdes situés dans la zone corticale :

- soit follicules primaires constitués d'amas denses de petits lymphocytes ;
- soit follicules secondaires, apparaissant après une stimulation, constitués par un centre plus clair de lymphocytes volumineux en transformation blastique : centre germinatif, entouré d'une couronne de petits lymphocytes.

. Dans la rate, ils forment la pulpe blanche en formant des follicules lymphoïdes autour des artérioles ;

. Au niveau du tube digestif, les organes lymphoïdes sont très nombreux : plaques de Peyer, amygdales, végétations adenoïdes ; ils jouent un rôle important ;

. Le thymus est un organe central très particulier :

- absence de centres germinatifs et de cellules de la lignée plasmocytaire ;
- renouvellement très rapide des cellules thymiques en 3 à 4 jours. La plupart naissent et meurent sur place, seul 5 % passe dans la circulation générale.
- présence de cellules disposées en bulbe d'oignon : corpuscule d'Hassal ;
- constitué de deux parties : la zone corticale où prédominent les lymphocytes et la zone médullaire où prédominent, au contraire, les cellules réticulaires.

Chez l'oiseau, il existe la bourse de Fabricius situé au niveau de l'intestin, responsable de l'immunité humorale.

3. Rôle des organes lymphoïdes primaires

Ils correspondent au thymus et à la bourse de Fabricius de l'oiseau.

Suivant le schéma de Good (178), le thymus contrôle la réponse cellulaire thymodépendante : l'hypersensibilité retardée; la bourse de Fabricius contrôle la réponse anticorps "bursodépendante". Cependant, chez l'homme, l'équivalent d'une bourse de Fabricius n'a jamais pu être mis en évidence, bien que l'agammaglobulinémie type Bruton soit en faveur de la dissociation complète entre les organes atteignant l'immunité cellulaire et humorale. Certains auteurs ont décrit comme equivalent de cette bourse les formations lymphoïdes du tube digestif.

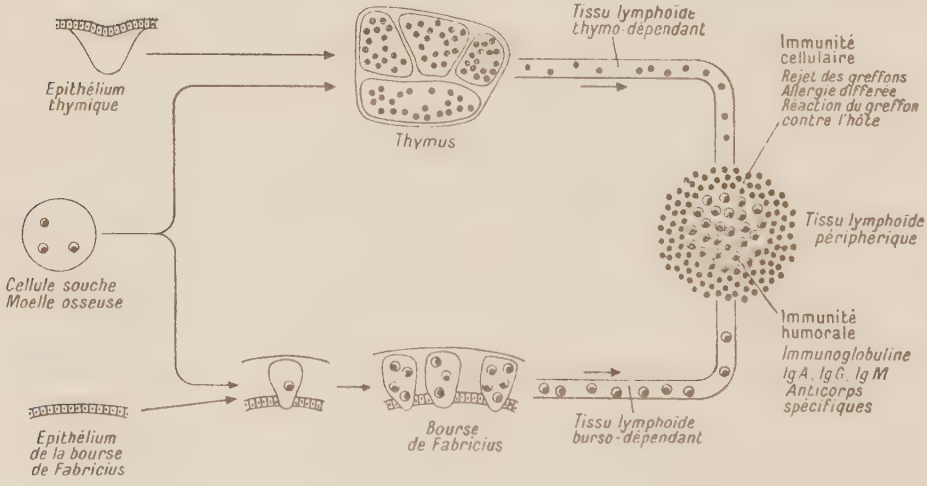
II - Classification fonctionnelle

Les lymphocytes

Plusieurs populations de lymphocyte ont été différenciées suivant leur origine, leur interdépendance vis-à-vis du thymus.

TABLEAU I

REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE
DE LA DOUBLE COMPOSANTE IMMUNITAIRE CELLULAIRE ET HUMORALE,
SES ORGANES LYMPHO-ÉPITHÉLIAUX, CENTRAUX,
SES CELLULES SPÉCIALISÉES ET LEURS FONCTIONS RESPECTIVES.
(d'après R.-A. Good.)



a) Les cellules lymphoïdes d'origine médullaire : M. lymphocytes

- Elles sont à l'origine des cellules thymiques et de celles de la bourse de Fabricius ;
- Elles ont une vie brève de 3 jours, passent dans la circulation ;
- Elles sont incapables de répondre directement à une stimulation antigénique. Cependant si cette lignée est normale et le thymus absent, il est possible d'avoir théoriquement une population lymphocytaire morphologiquement et quantitativement normale avec,cependant, un déficit immunitaire.

b) Les lymphocytes thymo-dépendants ou thymo-lymphocytes

- Ces lymphocytes sont morphologiquement identiques à ceux d'origine médullaire. Cependant Waksman a démontré que ces lymphocytes possédaient un antigène particulier : l'antigène θ.
- La thymectomie dans la période néonatale entraine l'absence complète de ces thymo-lymphocytes, ce qui n'est pas le cas lorsqu'elle est pratiquée à l'âge adulte.
- Ces thymo-lymphocytes recirculent parfois indéfiniment grâce à la propriété de recirculation du sang vers la lymphe en passant par la ganglion et le canal thoracique grâce à la veinule post-capillaire.

- Ils proviennent soit des lymphocytes qui ont quitté le thymus, soit des lymphocytes d'origine médullaire mais qui ont reçu une certaine information thymique.

- Ils siègent au niveau des régions paracorticales ganglionnaires, ainsi qu'au niveau des plaques de Peyer et des cordons lymphoïdes péri-artériolaires de la rate.

- Deux types peuvent être déterminés :
  - ceux à vie brève qui sont capables de se multiplier sous l'influence d'un antigène et alors de se transformer en lymphocyte à vie longue. En l'absence de stimulation, ils meurent.
  - ceux à vie longue qui recirculent plusieurs années constituant ainsi les lymphocytes mémoires.

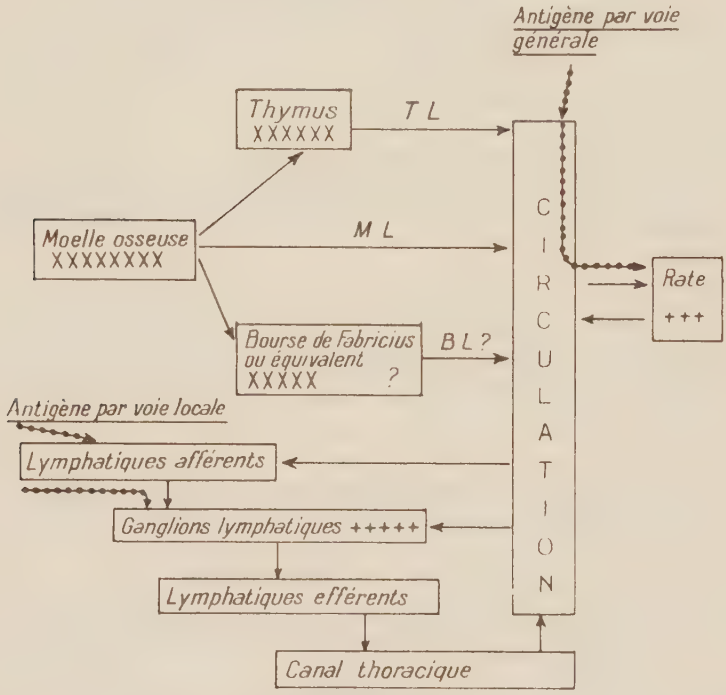
c) Les lymphocytes burso-dépendants ou burso-lymphocytes

Chez l'homme, l'équivalent d'une bourse de Fabricius n'a pu jamais être déterminée avec précision. La maladie de Bruton est cependant un bon exemple de l'atteinte d'un déficit immunitaire portant uniquement sur l'immunité humorale.

Ces burso-lymphocytes sont responsables de la fabrication des anticorps et de l'immunité humorale.

Il semble que le thymus soit nécessaire à l'expression entière et normale de la réponse anticorps.

Selon Osoba, les lymphocytes formant des rosettes avec les globules rouges de mouton pourraient être des burso-lymphocytes.



XXXX : *Prolifération cellulaire spontanée.*

++++ : *Prolifération cellulaire induite par la stimulation antigénique.*

Fig. 3 d'après Moulias

Circulation des lymphocytes.

III - Réponses immunitaires (voir schéma de Roitt)

Elles sont différentes lors de la réponse primaire ou secondaire.

a) Réponse primaire

• Le Macrophage capte l'antigène, le transporte jusqu'aux formations lymphoïdes, réduit et digère en partie la molécule antigénique.

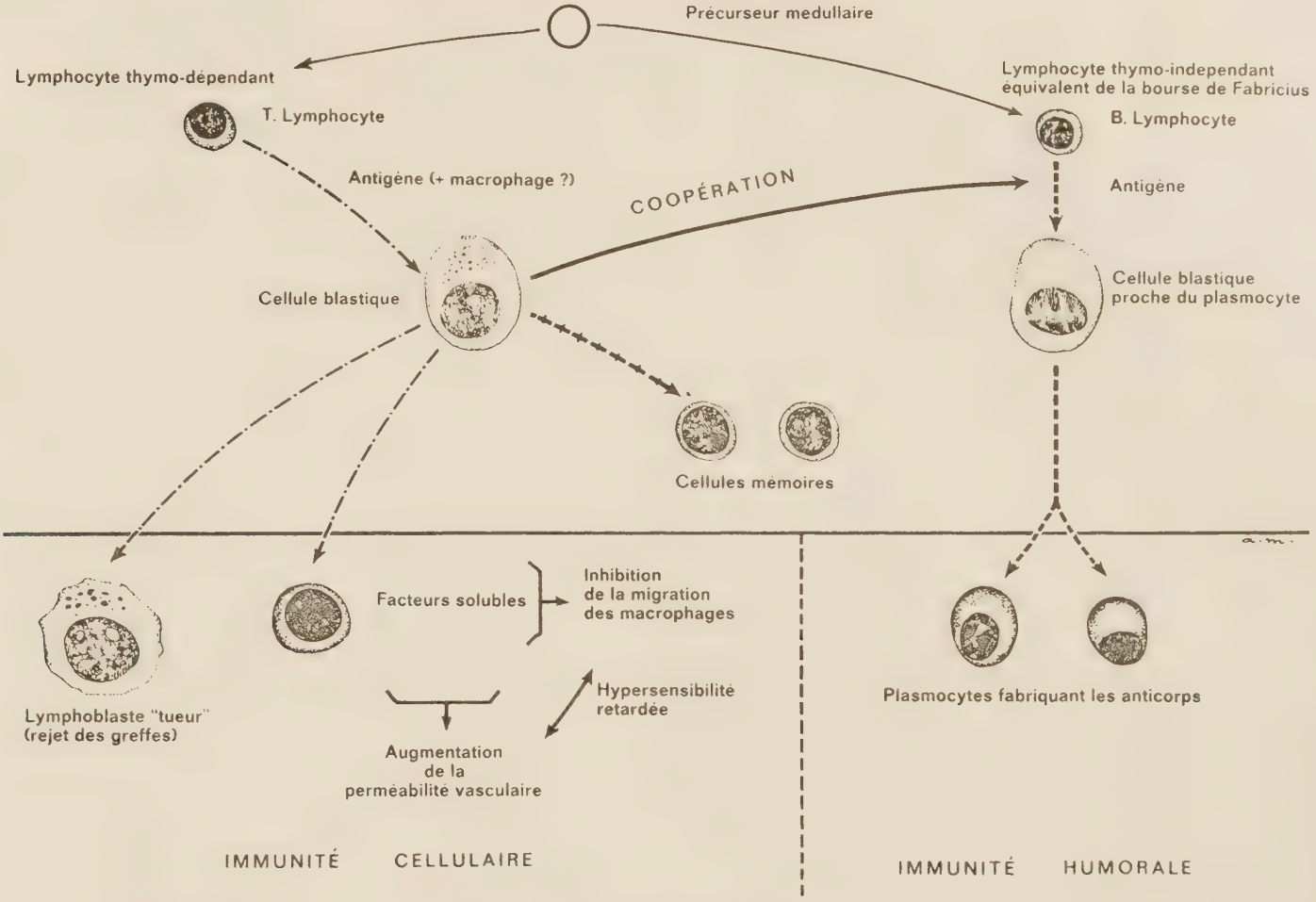


Tableau II

Schéma de la réponse immunologique.
(d'après Rott et coll. modifié.)

Le problème du transport de l'antigénécité est important :
- il transmet le déterminant antigénique tel quel ?
- ou plutôt une information codée par un ARN ?

Ce macrophage va présenter une interaction cellulaire avec une cellule sensible à l'antigène, soit la cellule médullo-dépendante entrainant les plasmocytes soit la cellule réactive de l'antigène thymo-dépendante.

• La cellule sensible à l'antigène de type thymodépendant va être la source de l'immunité cellulaire.

- La fabrication de lymphocytes tueurs permet les rejets de greffe.

- Les facteurs solubles libérés augmentent la perméabilité vasculaire, les mitoses des autres lymphocytes et activent les macrophages.

- Ces deux types de mécanismes permettent les phénomènes d'hypersensibilité retardée.

Le lymphocyte activé peut garder la mémoire antigénique pendant plusieurs années du fait de la recirculation. Enfin, une coopération peut être notée avec les cellules burso-dépendantes.

Les cellules bursodépendantes activées entrainent la prolifération de plasmocytes et la synthèse d'anticorps,essentiellement,lors de cette phase,des Ig M.

b) Lors de la réponse secondaire, les lymphocytes mémoires conditionnent cette réaction. En effet, elle se caractérise par une augmentation très rapide et très importante des anticorps.

Ces lymphocytes mémoires recrutent les cellules médullo-dépendantes d'une manière rapide. Ces burso-lymphocytes vont proliférer avec une très grande vitesse pour entrainer une augmentation très rapide des anticorps et beaucoup plus élevée que lors de la réponse primaire.

IV - L'hypersensibilité retardée

C'est le type même des défenses de l'immunité cellulaire, mettant en jeu exclusivement les cellules immunologiquement compétentes, dont l'exemple expérimental est le phénomène de Koch.

Elle dépend des thymo-lymphocytes qui possèdent la "mémoire" de l'antigène qui les a activés. Les immunoglobulines n'entrent pas en jeu dans cette réaction.

B. LES DÉFENSES HUMORALES SPÉCIFIQUES

Elles sont représentées par les anticorps. Ces anticorps sont des globulines formées par un organisme soumis dans certaines conditions à l'action d'un antigène qu'il ne possède pas. Ces anticorps sont capables de s'unir spécifiquement avec l'antigène qui lui a donné naissance.

Le plus souvent ces anticorps sont des globulines du sérum apparentées au système γ, groupées sous le terme général d'immunoglobulines (Heremans).

Ces immunoglobulines représentent un groupe moléculaire très hétérogène tant du point de vue structural que fonctionnel, ce qui a géné pendant longtemps leur étude.

I -Les moyens d'étude sont multiples.

Citons l'électrophorèse, l'ultracentrifugation permettant de déterminer pour chaque classe une constante de sédimentation en unités Svedberg;

l'immunoélectrophorèse déterminant 5 classes d'immunoglobulines : Ig G, Ig A, Ig M, Ig E, Ig D, mais aussi les séparations et la purification des anticorps par des méthodes :

- non spécifiques:relargage par les sels neutres ;
  précipitation par l'alcool : méthode de Cohn ;
  filtration sur gel de dextrane
- ou spécifiques

et enfin par l'action des enzymes proléolytiques :

- par clivage enzymatique : papaïne, pepsine
- par réduction.

II - Structure générale des immunoglobulines

Le clivage enzymatique et la dissection de la molécule, a pu aussi déterminer la structure des immunoglobulines : formées de 4 chaines polypeptidiques, symétriques :

- 2 chaines légères identiques ou chaines L (Light chain) ;
- 2 chaines lourdes identiques ou chaines H (Heavy chain).

Elles sont représentées par la schéma de Porter. (Fig. 4)

Les différentes chaines sont reliées entre elles par des ponts disulfures :

- ponts intercaténaires : entre chaine légère et lourde, et entre les 2 chaines lourdes.
- ponts intracaténaires sur une même polypeptidique, occupent des portions fixées

A - LES CHAINES LÉGERES

Elles ont un poids moléculaire de 23. 000. Leurspropriétés antigéniques permettent de les classer en deux types :

- K
- L

Les chaines I d'antigénécité K sont des chaines k, 60 %
Les chaines II d'antigénécité L sont des chaines λ, 40 %.

Ces chaines légères se retrouvent au niveau de toutes les classes d'immunoglobulines Ig G, Ig A, Ig M, Ig E, Ig D.

Leur étude précise a permis d'évaluer le nombre total d'acides aminés et de les subdiviser en 2 parties égales (107 acides aminés)

- une moitié constante C terminale ;
- une moitié variable N terminale.

Au niveau de la région constante C terminal, il existe se situant sur le type K, un déterminant génétique Inv concernant l'acide aminé 191. 3 facteurs alléliques Inv peuvent être notés : Inv (1, 2) ont une leucine en 191 ; Inv (3) a une valine.

La moitié N terminal est variable. Il existerait au moins 3 sous-classes pour cette portion variable de chaines K et 5 sous-classes pour les chaines λ.

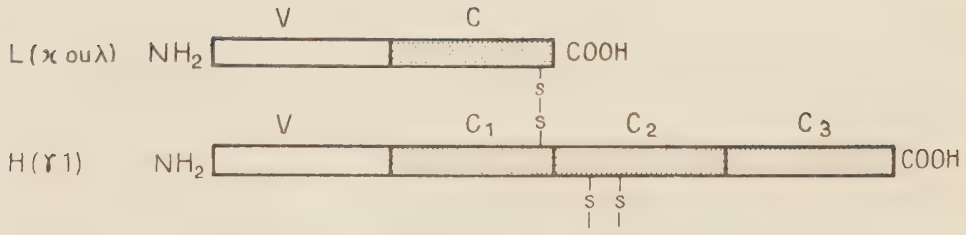
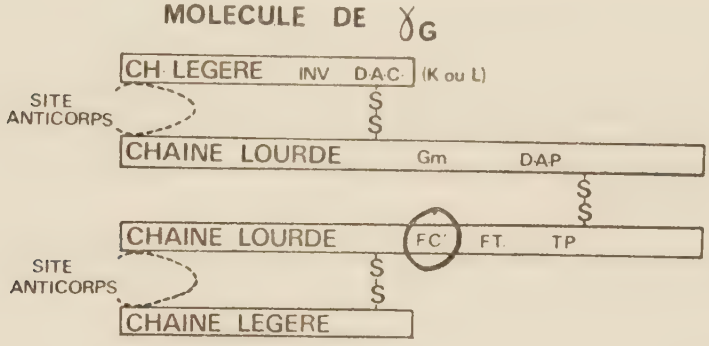


Fig. 4

Les régions variables et régions constantes des chaînes H et L d'une immunoglobuline.
Les parties constantes sont indiquées en grisé.



B - LES CHAINES LOURDES

sont des polypeptides de 440 acides aminés. Il en existe plusieurs types correspondant aux différentes classes d'immunoglobulines :

Ig G ont des chaines γ
Ig A ont des chaines α
Ig M ont des chaines μ
Ig D ont des chaines δ

- La papaïne permet de découper cette chaine lourde en 3 segments :
  - Fc
  - 2 Fab.

Chaque fragment Fab est constitué par l'association d'une chaine légère, avec la portion N terminal de la chaine lourde. Il porte l'activité anticorps.

Fc est cristallisable, porte la plupart des glucides.

- La pepsine découpe la molécule en arrière de la région charnière entre les 2 types de chaines, libère :

- F (ab') $_2$: portant les 2 sites anticorps, pouvant être clivé par des enzymes en Fab' ;
- Fc.

III - Structure particulière des immunoglobulines

Nous résumons les différentes caractéristiques de chaque type d'immunoglobulines dans différents tableaux. (Fig. 5, 6. 7 - Tableau III)

Nous n'insisterons donc que sur certains points particuliers :

Ig G

- Les chaines lourdes sont subdivisées en 4 sous-classes : γ 1, γ 2, γ 3, γ 4. Ainsi, il existe 4 types moléculaires d'Ig G_1, Ig G_2, Ig G_3, Ig G_4.

- Au niveau de ces différentes chaines lourdes, se trouve un système de marqueurs allotypiques : il s'agit des groupes sériques, des facteurs Gm. Il existe actuellement 23 facteurs Gm, qui sont situés spécifiquement sur une sous-classe d'Ig G. Ceci est schématisé. (Fig. 8).

L'étude de ces facteurs Gm permet ainsi de déterminer le type de sous-classe d'Ig G qui les porte, et grâce à des méthodes semi-quantitatives d'en apprécier le taux.

- Un deuxième système de marqueur génétique se situe au niveau de la portion Fc de γ 1 : il s'agit du marqueur Isf.

Ig M

C'est une macromolécule de 19S de 900000 de poids moléculaire, constituée de 5 sous-unités ayant chacune un poids moléculaire de 180 000. La structure en étoile à 5 branches a été confirmée par la microscopie électronique. Trois quarts des molécules d'Ig M portent des chaines Kappa, un quart de chaines λ.
Il n'existe pas de marqueur génétique.

Ig A

Deux sous-classes existent :

- Ig A_1 représentant 93 % des Ig A sériques, les chaines légères et lourdes (α 1) sont réunies par un pont disulfure ;
- Ig A_2 : les chaines légères ne sont associées aux chaines lourdes α 2 que par des liaisons non covalentes.

L'Ig A sécrétoire est étudiée avec l'immunité locale.

- Ig D et Ig E sont de connaissances récentes, ont les caractéristiques résumés.

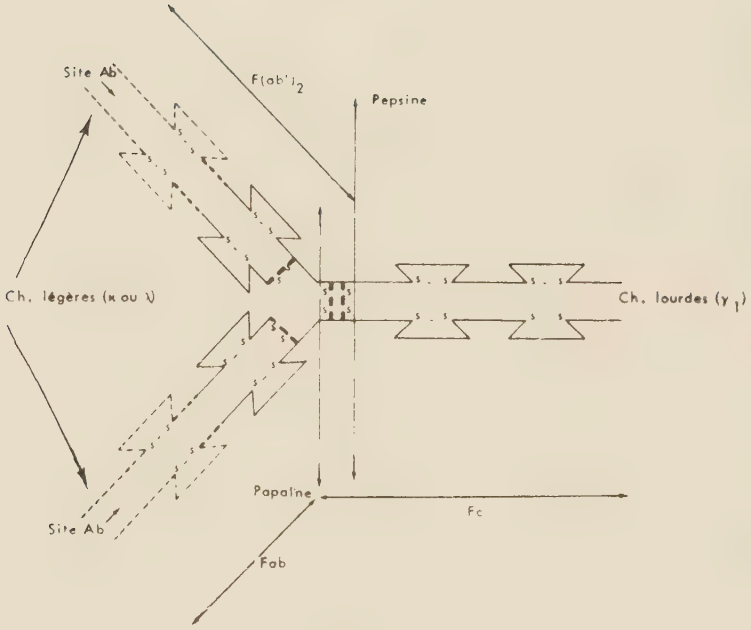


Fig. 5

Structure de la molécule d'IgG 1

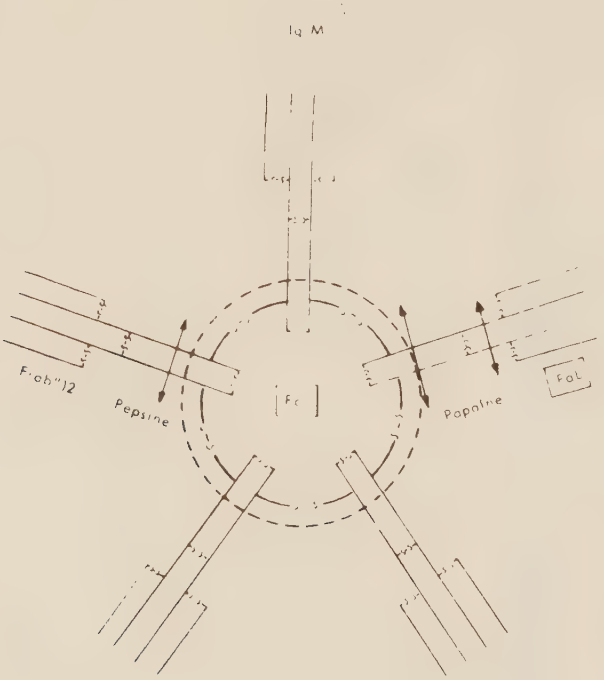


Fig. 6

Structure de la molécule d'IgM

d'après Séligman

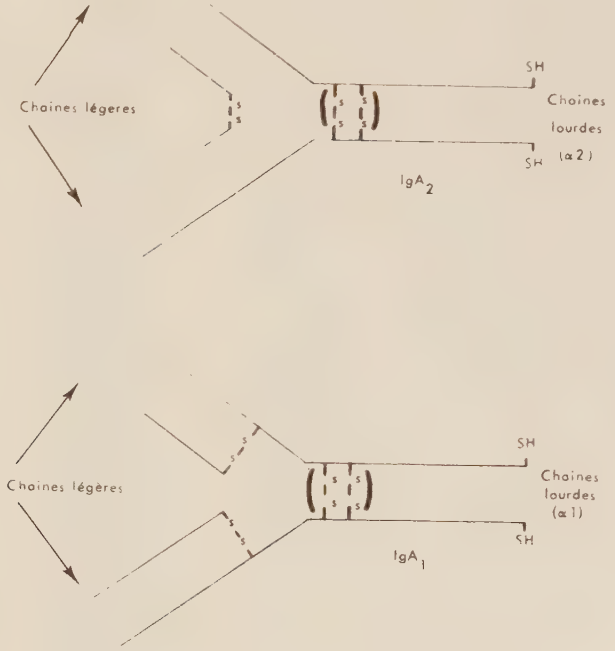


Fig. 7

Schéma des deux sous-classes d'IgA .

LOCALISATION DES MARQUEURS GENETIQUES CONNUS DES IMMUNOGLOBULINES γ^G

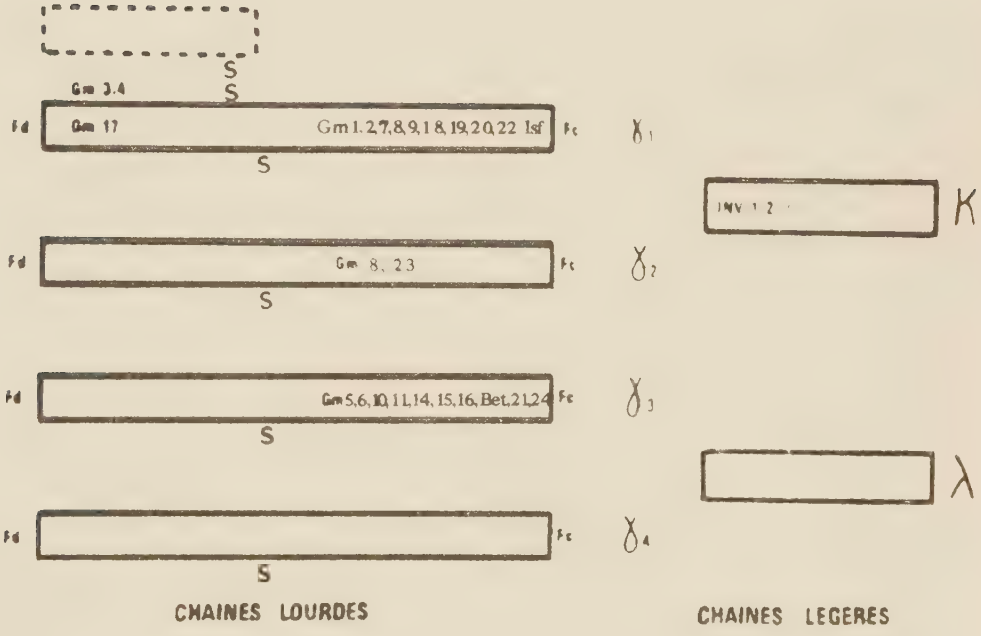


Fig. 8

		IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
SYNONYMIES		γ-7S γ 2 γ sensu stricto	β 2A γ 1A	γ-19S γ macro β 2M-γ 1M		
S 20		6,5 à 7,5	7-10-13-15	18-20	6,2 à 6,8	7,9
Poids moléculaire		150.000	180.000 à 500 000	950.000		196.000
Oses		2,9 % (fixé sur Fc)	7,5 %	11,8 %		10,7 %
Taux en g/l		8 à 16	1,4 à 4,2	0,5 à 1,9	0,03 à 0,4	0,0001 à 0,0014
% des Ig totales		70 à 80 %	5 à 15 %	3 à 10 %	0,2 %	
Demie-vie		20 à 28 j	4 à 5 j	4 à 5 j	2 à 8 j	
Taux de synthèse		40 mg/kg/j	20 mg/kg/j	4 mg/kg/j	0,4 mg/kg/j	
Taux catabolique (% pool détruit/j)		4 à 7 %	14 à 34 %	14 à 28 %	18 à 60 %	
Fraction intravasculaire		40 %	40 %	80 %		
CHAINES H	Poids moléculaire	53.000	64.000	70.000		75.000
	Classes	γ	α	μ	δ	ε
	Sous-classes	γ_1 ... 70 %	α_1	2 probables		
		γ_2 ... 18 %	α_2			
		γ_3 ... 8 %				
		γ_4 ... 3 %				
	Allotype	Gm				
CHAINES L	Poids moléculaire	23.000	23 000	23 000		
	Type	κ λ	κ λ	κ λ		
	Allotype (surκ)	Inv	Inv	Inv		
Formule		γ 2 κ 2 γ 2 λ 2	$(\alpha 2 \kappa 2)_n$ $(\alpha 2 \lambda 2)_n$ n = 1, 2, 3...	$(\mu 2 \kappa 2)_5$ $(\mu 2 \lambda 2)_5$	δ 2 κ 2 δ 2 λ 2	ε 2 κ 2 ε 2 λ 2
Sérologie	Précipitation	+ + +	+	+		
	Agglutination	+ +	+	+ + +		
	Mercapto-éthanol	résiste	résiste	sensible		
	Fixation de C	+ + + (Fc)	0	+		
	Lyse	+	0	+ + +		
	F. R.	+ (Fc)	0	+		
Hypersensibilité	Sensibilisation de la peau					
	Hétérologue	+	0	0		0
	Homologue	0	0	0		+
Transfert placentaire		+	0	0		
Présence dans LCR		+	+	0		
Secrétion exocrine		+	+	0		

Tableau III

IV - Activités Biologiques des immunoglobulines

Les sites fonctionnels sont responsables de l'activité biologique de la molécule :

1 - Sur le fragment Fab est situé le site anticorps : la chaine légère et le fragment Fab participent à la constitution de ce site anticorps, mais le rôle majeur est dévolu à la chaine lourde, la chaine légère n'ayant qu'un rôle modulateur. C'est un véritable réceptable dont la structure spatiale est complémentaire à celle de l'antigène.

2 - Sur le fragment Fc

- le site de traversée placentaire retrouvé uniquement sur l'Ig G qui seule est donc capable de traverser le placenta ;
- le site de fixation du complément, retrouvé sur Ig G et Ig M ;
- le site de fixation aux tissus.

V - Rappel des anticorps au niveau des différents types d'immunoglobulines

- Au niveau des Ig G : la presque totalité des anticorps antibactériens et antiviraux ;
- Au niveau des Ig A : - anticorps antidiphtérique et antityphiques O antipoliomyélitique I et II (Schultz), antibrucella ;
  - certains anticorps anti A et anti B ;
  - certaines réaginines allergiques.

- Au niveau des Ig M
  - les anticorps naturels de groupe sanguin A et B ;
  - les anticorps de Forsmann ;
  - les agglutinines typhiques et paratyphiques O ;
  - certains anticorps antidiphétiques, antitétanique ;
  - le facteur rhumatoïde ;
  - les agglutinines froides ;
  - le facteur de Wasserman.

- Au niveau des Ig E, des anticorps cytophiles jouent un rôle dans les phénomènes d'allergie et d'hypersensibilité.

● Dans les toxiinfections d'origine bactérienne, le rôle protecteur des anticorps est évident. Telle est l'application de la sérothérapie.

● Dans la plupart des infections bactériennes, les anticorps sont plus le témoin de l'infection que le support de l'immunité. Celle-ci est surtout acquise par les phénomènes cellulaires.

- Dans les infections virales, les anticorps s'opposent à la diffusion.

C - LE PHÉNOMENE D'INTERFÉRENCE VIRALE

En 1953, Isaacs et Linderman découvrent l'interféron.

Les cellules primitivement infectées par un type de virus se montrent réfractaires à l'infection par un second virus qui peut être différent du premier.

Les interférons sont des protéines, non spécifiques du virus inducteur, mais dont le pouvoir protecteur s'étend à toutes les cellules de la même espèce.

Sa production est inhibée par les corticoïdes, ce qui explique la gravité de certaines viroses (varicelle) chez des sujets traités par des corticoïdes.

D - DÉFENSES HUMORALES NON SPÉCIFIQUES

Complément

Il s'agit d'un système complexe de facteurs distincts qui s'activent en cascade après fixation de l'un d'eux sur un complexe antigène-anticorps (Ig G ou Ig M).

Il intervient aussi dans les réactions de bactériolyse , d'hémolyse, d'oponification.

Properdine

Elle fut découvert par Pillemer en 1954: Elle agit avec la présence d'ions magnésium et de la fraction C_3 du complément.

Ces activités antivirales et antibactériennes ont été à l'origine d'espoirs en grande partie déçus.

IMMUNITÉ LOCALE

Ce concept est de connaissance relativement récente :

- Francis en 1940 (147) démontre la présence d'une substance antivirale dans les sécrétions nasales après infection avec du virus influenza.

- Ce sont les travaux de Tomasi qui apportent, la lumière en montrant la prédominance de l'Ig A parmi les immunoglobulines retrouvées dans les secrétions.

Son étude comporte 3 paragraphes :

- immunocytes locaux ;
- immunoglobulines locales ;
- autres facteurs.

I - IMMUNOCYTES LOCAUX

. Tomasi (388-389), B. andtzaeg (56-58), Gelzayd (165), Crabbe (103, 105) Martinez Tello (266) démontrent que les Ig A immunocytes sont dominants parmi la population des cellules plasmocytaires. Ceci a été retrouvé chez le lapin, le rat, la souris, et le chien.

Ainsi Crabbe a montré l'extrême richesse en plasmocytes Ig A de la sous-muqueuse intestinale humaine :

Immunocytes Ig A	352 000 par mm^3,	soit 80 %
Ig M	51 000	
Ig G	15 000	

Dans les végétations adenoïdes, la variété Ig G est prédominante. Dans l'appendice, la distribution se fait comme dans l'intestin mais les Ig A y prédominent moins nettement et les cellules de type Ig G sont plus nombreuses que les Ig M.

. Leur origine est inconnue, obscure.

Gouvans et Knight (182) démontrent que le petit lymphocyte est capable de recirculation. L'injection par voie intraveineuse de lymphocytes intestinaux montre que ceux-ci retournent rapidement à leur lieu d'origine.

Ce phénomène d'assignation de résidence a été bien montré par Griscelli en 1969 (190), lors de la recirculation des lymphocytes; ceux d'origine intestinale retournent vers l'intestin ou les bronches, les parotides..., ceux d'origine splénique ou ganglionnaire reviennent à ces organes.

Il y a des distinctions d'origine pour des cellules morphologiquement semblables.

. La flore microbienne apparemment normale constituerait selon Crabbé (102) un stimulant pour la prolifération des immunocytes. Ceci est bien démontré chez les animaux axéniques : les "germ free".

Très rapidement, après la naissance, Ig A salivaire peut être détectée alors que son taux est nul dans le sérum, suggérant que les immunocytes Ig A locaux prolifèrent et deviennent mûrs, plus précocément que ceux des organes lymphoïdes (201, 354).

Lors de la naissance, la muqueuse digestive est dépourvue de plasmocytes ; ils apparaissent dans les semaines qui suivent, peu après l'invasion de la lumière intestinale par la flore microbienne qui est antigénique.

La fragilité de la muqueuse digestive du nourrisson résulte de l'immaturité relative de son tissu lymphoïde muqueux..

II - IMMUNOGLOBULINES

1 - STRUCTURE DE L'IGA SÉCRÉTOIRE

Dans une excellente étude, Tomasi (383, 386, 388) montre que la majorité de l'Ig A sécrétoire diffère de l'Ig A sérique par un coefficient de sédimentation très élevé et par la possession d'un déterminant antigénique nouveau.

En 1961, Hanson distingue clairement les différences entre Ig A sécrétoire et l'Ig A sérique (197).

D'autres auteurs retrouvent ceci au niveau des autres types de sécrétions externes :

- des bronches : Havez
- du nez : Rossen
- des larmes : Josephson
- liquide duodenal ou gastrique : Havez (199), Crabbe (107)
- les urines : Brenenstock, Tomasi (48).

South (367) suggère que la sécrétion sélective d'Ig A est sous la dépendance d'un composant spécifique de sécrétion qu'il dénomme "pièce de transport". C'est un polypeptide. Plusieurs autres noms furent utilisés :

- α 5 chaine : Havez (199)
- T. chaine : Cebra
- T. composant : Bull et Tomasi (71)

Le terme de "pièce sécrétoire" est adopté généralement à présent, bien qu'un nouveau terme "composant sécrétoire" a été récemment proposé par Asofski (1969).

L'Ig A de sécrétion est formée de 2 monomères d'Ig A classique 7 S et de la pièce pièce sécrétoire.

Les 2 molécules d'Ig A 7S qui sont identiques du point de vue structure et immunologique à l'Ig A7S sérique, sont liées ensemble par des ponts disulfures.

Le nombre de molécule de pièce sécrétoire liée au dimère d'Ig A est pour Tomasi et d'autres chercheurs unique.

Cette pièce sécrétoire est pour moitié environ liée à l'Ig A et pour moitié à l'état libre dans les sécrétions, en particulier salivaires.

La mise en évidence de cette pièce sécrétoire libre fut très longtemps difficile mais actuellement possible grâce à la découverte d'un déterminant spécifique. La préparation d'un antisérum de cette "S.P." libre est réalisable.

Il faut remarqueur que cette "S.P." existe chez le nouveau-né, dès la naissance alors qu'on ne retrouve pas encore l'Ig A sécrétoire.

Les composants de la S.P. libre des diverses sécrétions possèdent la même caractéristique antigénique. C'est une protéine typiquement "globulaire" Andrews (1966).

Brandtzaeg (60) pense que le dimère Ig A sécrétoire est formé avant l'incorporation de la pièce sécrétoire. Celle-ci sert pour stabiliser la structure quaternaire de ce dimère grâce à des liaisons disulfures et noncovalentes plutôt que pour faciliter la polymérisation primaire. Elle retarderait le métabolisme, sa protéolyse dans la lumière intestinale. La molécule sécrétoire complète est insérée entre les 2 sous-unités 7S Ig A, qui l'entourent entièrement.

La conjugaison avec la S.P. se fait probablement dans la région Fc.

SP, étant enfouientre les 2 Ig A a une partie inaccessible . Le déterminant antigènique qui est accessible dans la SP, libre ou liée, peut être défini comme étant 2 groupes différenciés sur la susceptibilité à la β mercaptoethanol : A_1 et A_2.

Les propriétés de l'Ig A sérique, sécrétoire et de la pièce sécrétoire libre sont résumées dans le tableau suivant :

Propriétés	Ig A sécrétoire	Pièce sécrétoire libre	Ig A sérique
Poids moléculaire	385 000	58 000	160 000
Cœfficient de sédimentation	11	4	7
Présence chez le nouveau-né	non	oui	non
Activité antivirale	présent	absent	présent
Site d'origine	tissu muqueux immunocompétent	surface d'épithélium	tissu systémique immunocompétent

2 - ORIGINE DE L'Ig A SÉCRÉTOIRE

A) De la fraction Ig A elle-même

Celle-ci pose un problème important. Elle peut résulter soit d'un transport sélectif du sérum, soit d'une synthèse locale par les immunocytes.

● L'hypothèse d'une synthèse locale est la plus en faveur (367, 373, 388). Elles sont basées sur :

- la présence dans les sécrétions externes d'Ig A 11S différente des 7S du sérum ;
- la prédominance d'Ig A en corrélation avec, celle des cellules immunologiquement compétentes fabriquant les Ig A dans la muqueuse avoisinante, mais aussi :
- le défaut de corrélation entre le taux d'Ig A sérique et salivaire ;
- le défaut de transport de l'Ig A sérique marquée radioactivement vers la salive, en particulier avec de l'iode (373) ;
- incorporation d'acides aminés pratiquée avec un carbone radioactif

- absence d'apparition d'Ig A sécrétoire dans les glandes salivaires d'un nouveau-né, apres l'exsanguino tranfusion avec un sang d'adulte contenant des Ig A 7S (354). Pour Strober ainsi 96 % de la gamma-A salivaire serait synthétisée localement.

- Pour certains, l'Ig A sécrétoire ne serait que le transudat de l'Ig A sérique, passé dans les sécrétions à la faveur d'un remaniement vasculaire, au cours d'une inflammation locale de la muqueuse. Il s'agit alors d'une transudation non spécifique commune à toutes les protéines. Environ 1 à 8 % d'Ig A sécrétoire serait ainsi formée.

Ce taux faible est en rapport avec l'absence habituelle d'élévation de l'Ig A sécrétoire chez un sujet déficient en Ig A après injection IV. d'Ig A sérique.

En constraste avec les sécrétions purement glandulaires, celles collectées à la surface des membranes muqueuses sont largement "contaminées" par le liquide du tissu conjonctif qui a exsudé à travers la surface épithéliale.

- Le mécanisme de passage de l'Ig A du chorion de la muqueuse vers la lumière reste encore assez enigmatique.

Pour Brandtzaeg, la majorité de la transmission glandulaire spécifique de l'Ig A et Ig M se fait par une voie intracellulaire à travers l'épithélium. La fuite intercellulaire ne serait que très minime, et n'est importante que dans la période néonatale (354) et quand il existe une inflammation.

Les expériences d'immunofluorescence chez les sujets normaux en Ig A et chez les sujets déficients en Ig A, sécrétant l'Ig M montrent une fluorescence très importante dans l'espace intercellulaire. Ceci suggère que la voie préférentielle est intercellulaire. Cependant cette fluorescence intercellulaire pourrait indiquer qu'il s'agit d'un simple accumulation d'Ig : après diffusion à travers la membrane basale elles pourraient être retenues, cet espace intercellulaire est clos, fermé par la lumière glandulaire par une jonction étroite.

Tourville (393, 395) propose une route combinée. D'abord l'Ig A passe dans l'espace intercellulaire puis entre dans la cellule epithéliale au niveau de son pôle apical. Ceci est en accord avec l'importance de l'immunofluorescence au niveau du pôle apical de la cellule.

B) Pièce de transport

Elle a une origine locale, dans les cellules epithéliales des muqueuses baignées par les sécrétions (388, 365).

Une incertitude demeure quant au lieu de liaison entre l'Ig A et la pièce sécrétoire. Il semble probable que cette liaison se fasse au sein de l'épithelium.

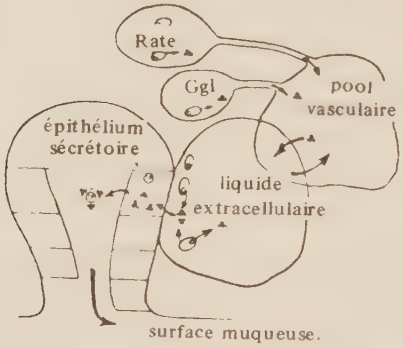


Fig. 9

3 - PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DES Ig SÉCRÉTOIRES ET PRINCIPALEMENT DE L'Ig A.

La porte d'entrée des infections virales ou bactériennes se situant au niveau des voies respiratoires ou digestives, la production d'anticorps sécrétoires sera la première à entrer en jeu.

Tube digestif

Davies en 1922, montre que chez les malades atteints de gastroentérites à Shigella, les selles contiennent des anticorps spécifiques qui n'existent pas dans le sérum. On les appellent des "coproanticorps". Leur apparition précède, ceux du sérum puis elles disparaissent plus rapidement qu'eux.

Ceci fut confirmé chez des volontaires, avec du choléra.

Ogre (294) retrouve des AC contre les échovirus et les Coxsackie dans les selles de même que des AC contre le virus de la polio I, II, III dans les sécrétions nasopharyngées, duodénales et rectales. Cette activité anticorps est associée surtout avec l'Ig A sécrétoire.

La résistance à la réinfection avec le poliovirus n'est pas parallèle au taux d'anticorps poliomyélitiques circulants. L'administration de multiples doses de virus inactif, bien qu'entrainant un niveau élevé d'Ig A sérique, n'a pas d'effet sur la croissance du virus dans le tube digestif.

Au contraire, l'administration orale de virus vivant induit un état "d'immunité alimentaire' à la réinfection : des anticorps secrétoires sont notés dans le nasopharynx et le tube digestif.

Ceci est encore démontré lors de l'étude comparative des réponses immunitaires après immunisation avec du poliovaccin : attenue (Sabin) ou inactivé (Salk).

Les deux produisent exactement le même effet sur les immunoglobulines sériques Ig G, Ig A, Ig M, mais la réponse d'immunoglobulines secrétoires n'est notée que pour le vaccin vivant ; celle-ci étant limitée à l'Ig A.

Le degré de résistance contre les réinfections apparait proportionnel au taux d'anticorps sécrétoire préexistant. Tout ceci suggère une origine locale des coproanticorps. Peu de travaux furent effectués pour la caractérisation des corproanticorps, si ce n'est pour les polioanticorps.

Les amygdales et les végétations adenoïdiennes semblent un site important de production d'AC sécrétoire pour le poliovirus. Ainsi l'ablation des amygdales et des végétations peut entrainer chez l'enfant une baisse de l'immunité locale.

L'Ig A sécrétoire contribue à éviter l'envahissement de l'organisme par les bactéries mais aussi à limiter le pullulement de la flore microbienne.

Voies Respiratoires

Smith en 1966 fait des expériences un peu identiques à Ogre : comparaison de l'immunité locale et sérique produite par du vaccin inactivé injecté par voie I.M. et par une infection de virus influenza. Seule l'infection par voie nasale permet d'obtenir des anticorps nasaux qui servent pour l'immunité locale.

Newcomb en 1969, étudie les défenses locales et générales pour la toxine diphtérique :

- l'injection par voie parentale entraine :
  - une élévation des Ig G et Ig A sériques
  - pas d'élévation des Ig immunoglobulines nasales.
- l'injection par voie nasale entraine :
  - une élévation des Ig G et Ig A sériques, mais aussi des Ig G et Ig A sécrétoire, principalement de l'Ig A.

Voies génitourinaires

Peu de travaux ont été effectués chez l'homme, mais la présence d'Ig A sécrétoire par Bienenstock est en rapport avec la production locale d'anticorps.

Larmes

L'Ig A est là aussi prédominante, l'Ig G est absente ou à un niveau bas. Selner (354), Mc Kay étudient les larmes des nouveaux-nés, montrent que l'Ig A des larmes apparait très précocément vers le 2è-3ème semaine, avant l'Ig A sérique. Ce délai d'apparition correspond à la colonisation du sac lacrymal par la flore microbienne composée surtout de staphylocoque blanc.

B. Ig G et Ig M

L'étude immunochimique des Ig M sécrétoires ne permet pas de trouver de différences avec l'Ig M sérique 19S Elle n'est pas liée avec la pièce sécrétoire.

Le taux d'Ig M est généralement supérieur à celui de Ig G dans la sécrétion normale parotidienne et particulièrement dans celles dépourvues d'Ig A. Dans le colostrum, , la concentration de Ig M est 6 à 7 fois supérieure à celle de l'Ig G.

Il semble exister un " site de transfert" au niveau des chaines lourdes des Ig M.

Au niveau de l'Ig G, il n'existe pas de " site de transfert". Lorsque les sécrétions sont collectées directement au niveau du conduit glandulaire alors la concentration Ig G excède celle de l'Ig M. Ceci suggère que l'Ig G dans les sécrétions externes provient d'une fuite du suc tissulaire. Il n'y a pas de synthèse locale si ce n'est en quantités négligeables. Cependant pour Brandtzaeg, il existerait une synthèse locale d'Ig G dans la muqueuse nasale. Il n'est pas exclu qu'un transudat ou exsudat contienne une sélection des sous-classes d'Ig G soit à cause de la constitution du tissu conjonctif sous jacent, soit en raison d'une contribution locale de certaines des sous-classes.

Il existe une prépondérance des immunocytes Ig G dans la muqueuse buccale chroniquement infectée.

C'est influencé par l'âge, l'inflammation, synthèse locale et taux sérique d'Ig G.

Ig D et Ig E

Ces immunoglobulines ne peuvent être détectées dans les sécrétions salivaires par les méthodes classiques. Des cellules plasmocytaires contenant Ig D ou Ig E furent décelées adjacentes à l'épithélium sécrétoire. Des traces de ces immunoglobulines furent retrouvées dans les sécrétions externes.

Une fuite épithéliale du suc tissulaire expliquerait aussi la présence d'Ig D. et d'Ig E dans sécrétions externes bien qu'une sélectivité pourrait être notée pour le transfert d'Ig E.

III - AUTRES FACTEURS IMPLIQUÉS DANS L'IMMUNITÉ LOCALE

1 - Immunité cellulaire : elle peut jouer un rôle dans la défense contre certains virus.

Exemple : vaccine généralisée chez des malades présentant un taux normal d'immunoglobulines et d'anticorps circulants contre la vaccine.

2 - Effet protecteur de l'interferon contre la vaccination de la variole chez des volontaires, ainsi qu'au cours d'une infection par le virus influenza.

* * * * *

Cette Immunité locale muqueuse constitue la "1ère ligne de défense" (383). Elle présente une très grande importance pour expliquer les infections de ces voies digestives ou respiratoires lors des carences en immunoglobulines.

CHAPITRE II

CLASSIFICATION DES DÉFICITS IMMUNITAIRES

Les recherches récentes ont mis en évidence la fréquence et l'extrême variété des insuffisances immunitaires.

Il est bien difficile encore d'adopter une classification définitive.

La traditionnelle classification en deux catégories "acquises" ou "congénitales" peut être actuellement sujet à caution. De nombreux auteurs ont montré que dans les formes dites acquises, il existait un déficit immunitaire congénital en règle peu important et qui ne s'extériorisait qu'après plusieurs années.

Le mode de transmission génétique ne peut pas servir de base à la classification car souvent une même affection peut se transmettre selon deux modalités différentes.

Les différentes études du mécanisme de la défense d'un individu ont pu schématiser deux voies :

- une voie dite afférente prenant place lors de l'entrée d'un agent microbien dans le corps et conduisant à la mort de la bactérie qui a été phagocytée.

- une voie dite efferente mettant en jeu, à proprement parler, les défenses immunologiques de l'individu grâce à deux types de système.

a - l'élaboration d'immunoglobulines : défense humorale par production d'anticorps.

b - production de l'immunité cellulaire.

A de tels mécanismes de défense correspondent, chez l'homme, des déficits qui peuvent être classés de la même manière. Les classifications récentes de Seligman, Fudenberg et Good semblent les meilleures. (352)

1) Déficit touchant la voie afférente

en particulier la phagocytose que nous étudierons plus brièvement car ne faisant pas partie à proprement parler des réponses immunitaires à un stimulus antigénique.

2) Déficit touchant la voie efférente

a - soit l'immunité cellulaire

. Alymphocytose pure
. Syndrome de Di Georges
. Hypoplasie thymique et dysfonctionnement thyroïdien
. Ataxie télangiectasie

b - soit les immunoglobulines

. Maladie de Bruton
. Agammaglobulinémies non liées au sexe
  - congénital
  - dites "acquises"
. Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson
. Déficits dissociés.

c - soit les deux à la fois

. Lymphocytophtisie
. Syndrome de Gitlin
. Dysgénésie réticulaire

Nous plaçons à mi-chemin entre la voie afférente et efferente le syndrome de Wiskott Aldrich, car touchant les deux à la fois.

Les déficits secondaires tiennent une place tout à fait à part. Le plus souvent, ils sont primitifs.

Cette classification a pour intérêt d'être pragmatique permettant de retenir facilement tous les syndromes. Elle n'a la valeur que d'un schéma, car les travaux très modernes objectivent souvent dans les affections,classées par exemple dans les déficits humoraux, de légers déficits cellulaires et inversement.

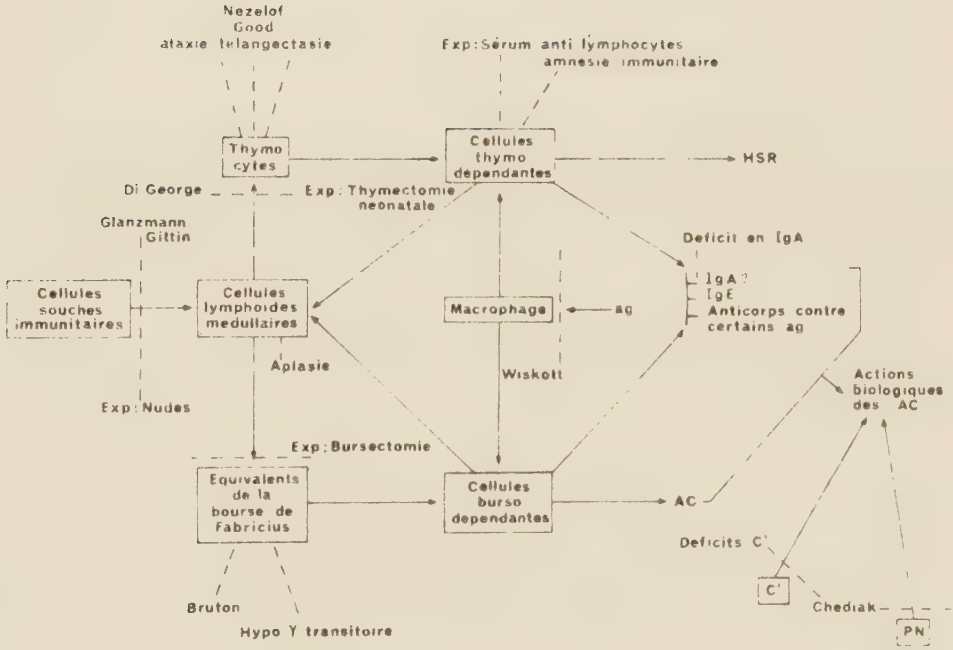


Fig. 10

Les carences immunitaires.

I - ATTEINTE DE LA VOIE AFFÉRENTE

Diverses affections sont étudiées dans l'atteinte de la voie afférente. Elles touchent essentiellement la première ligne de défense contre l'infection : soit les phénomènes de phagocytose de polynucléaires. Les autres voies de défense immunitaires sont indemnes : que ce soit l'immunité dite cellulaire ou que ce soit l'immunité dite humorale.

La voie efferente n'est absolument pas touchée.

Ces maladies se présentent comme un syndrome comportant des infections à répétition.

Nous étudierons successivement :

- granulomatose septique familiale
- syndrome de ChediackHigaski
- déficits en certains facteurs du complément
- syndrome de Schwachman Diamond
- Neutropénie périodique chronique
- Hypoplasie splénique congénitale

GRANULOMATOSE SEPTIQUE PROGRESSIVE

HISTORIQUE

En 1957, Berendes, Bridges et Good décrivent une maladie sous le nom de granulocytose fatale de l'enfant, comprenant une lymphadénite suppurative,

- une hepatosplénomégalie
- des infections pulmonaires
- une dermatite eczématiforme autour des aires d'infection.

Ces phages supprimatives montraient une réaction granulomateuse. La recherche rejetée d'un agent étiologique restait sans succès, si ce n'est la présence parfois de gènes peu vérulents : Aérobacter aerogener ., Klebsiella, Serratia marcescens .

Quelques années plus tard, ces mêmes auteurs démontraient que le trouble essentiel réside dans la phagocytose des bactéries par les polynucléaires.

. A peu près en même temps, Landing et Shirkey décrivent une affection analogue en insistant sur le dépôt lipidique dans les cellules histiocytaires du du foie, de la rate, des ganglions.

. En 1966, Holmes prouve que les leucocytes de ces malades sont capables de phagocyter, les bactéries mais incapables ensuite de les tuer. Le déficit porte sur le pouvoir bactéricide intracellulaire.(216)

. Les études récentes ont pour but de rechercher l'étiologie même de ce déficit bactéricide, en particulier l'hypothèse d'un déficit enzymatique intracellulaire.

GÉNÉTIQUE

Le mode de transmission est soumis actuellement à des discussions.

. Il y a quelques années, on pensait que la transmission se faisait selon le mode récessif lié au sexe, le trait étant porté par un chromosome x de la mère hétérozygote. Ceci était en accord avec les premières observations de Johnson portant 30 cas, où il note que seuls les garçons sont touchés

. A la suite des travaux de Windhorst étudiant les leucocytes des mères et des sœurs, découvrant ainsi une altération de leur pouvoir bactéricide, le mode de transmission est remis en question. Il peut se faire sur le mode récessif autosomique.

. Ainsi Steven a proposé une classification des différentes formes :

1 - la maladie granulomateuse typique : récessive due au sexe ;

2 - la maladie granulomateuse atypique :
une forme non familiale ;
une forme autosomale récessive.

3 - défaut isolé de la fonction neutrophile, souvent sélectif pour un type de bactéries.

CLINIQUE

Début

apparait très tôt au cours de la première ou de la deuxième année.

Signes

-une adenolymphite évolue rapidement vers la suppuration
Très rapidement apparaissent

- une hépato splénomégalie augmentant au cours des périodes d'infection.
- les atteintes cutanées : rash erythemateux
  eczemas surinfectés
  pyodermites
- l'atteinte pulmonaire est variable cliniquement : tantôt inapparente, tantôt traduite par de la toux, de la dyspnée.

Les images radiologiques sont variables :

- granuloréticulée
- opacites

- adenopathies médiestinales.

L'ombre cardiaque est augmenté sans signe clinique ni radiologique.

- Les ostéomyélites repondent mal au traitement.

Évolution

L'évolution est très variable. Le plus souvent, elle se fait d'un seul tenant vers la mort, par scepticémie ou scepticopyohemie, ou encore à la suite de poussées jugulées par les antibiotiques, le déces se produisant alors par infections pulmonaires, méningites, scepticémies.

Biologie

- Hémogramme : anémie normo ou hypochrome ; hyperleucocytose à polynucléaires.
- Vitesse de sédimentation franchement accélérée au cours des poussées
- le myélogramme est normal
- la recherche d'un déficit immunitaire cellulaire ou humoral est normal, si ce n'est que Douglas a décrit une absence du développement des anticorps contre le staphylocoque. Si cela se vérifie, l'hypothèse d'une atteinte des macrophages dans leur rôle de phagocytose serait alors émise, car on expliquerait ainsi l'absence de fabrication des anticorps.

La transformation lymphoblastique par la PHA, le rejet des homogreffes sont normaux. L'électrophorèse révèle souvent une hypergammaglobulinémie confirmée par l'immuno-électrophorèse.

Le taux du complément est normal de même que le taux des isohémagglutinines.

- les germes retrouvés au niveau des différents points de supuration sont en règle peu virulents, banaux et variés.
  - staphylocoques dorés, streptocoque, Klebsiella
  - Candida albicans, aspergillus.
- Il existe une altération de la phagocytose des bactéries découverte la première fois par Quie en 1966.

Les polynucléaires phagocytent normalement les germes mais restent incapables de les digérer et de les détruire. Une très faible granulation des leucocytes est frappante.

Lorsqu'une bactérie est phagocytée, elle est très rapidement entourée de vacuoles cytoplasmiques contenant des enzymes pour la digérer. Après formation normales de ces vacuoles digestives, les granulations dans cette affection ne disparaissent

pas souvent, mais en fait sont retrouvées normales ailleurs.

Récemment, Klebanoff et White démontrent que les polynucléaires de la granulomatose diffèrent des polynucléaires normaux par l'absence de fixation d'iode après phagocytose de Lactobacillus acidophilus tué ou de serratia marcescens tué ou vivant.

Lorsque le bactobacillus est vivant, l'incorporation se produit; le lactobacillus est générateur de péroxydase d'hydrogène.

Dans les leucocytes normaux, il existe un système bactéricide constitué de péroxydase - eau oxygénée - substance oxydable. Ces substances oxydables sont représentées par l'iode, brome, thiocyanate. Les péroxydases sont des enzymes contenues dans les polynucléaires, l' eau oxygénée étant formée par le polynucléaire normal.

Dans cette affection, il y a un déficit très net dans la production d'eau oxygénée, les péroxydases étant normales. La différence d'activité des germes s'expliquent de la manière suivante :

- les germes, capables grâce à leur métabolisme de former de l'eau oxygénée, sont facilement détruits, car ayant compensé l'absence d'eau oxygénée de ces polynucléaires, tel est le cas du streptocoque bacilles lactiques vivants.
- au contraire, le staphylocoque le Serratia marcescens ne fabriquent pas d'eau oxygénée, et possèdent au contraire une catalase détruisant l'eau oxygénée. Ceci explique donc la fréquence de ces germes dans une telle maladie.

Le métabolisme des polynucléaires au cours de la phagocytose est perturbé. Il n'y a pas de stimulation de respiration, ni d'utilisation du shunt des hexoses monophosphates, les autres explorations étant par ailleurs, normales.

Il existe un trouble de l'oxydation du NADPH: Rôle important de NADH oxydase leucocytaire dans la granulomatose septique.

Le test de Holmes est de valeur diagnostic spécifique, test simple permettant d'objectiver le déficit en DPNH oxydase d'abord découvert par Baehner et Nathan. Chez les polynucléaires normaux, la réduction du NADH lors de la phagocytose de particule de latex entraîne la réduction d'un colorant : le bleu de tétrazolium qui prend une coloration violette. Dans cette affection, il y a une absence de réduction du colorant qui se retrouve aussi au niveau des éosinophiles, des monocytes, mais frappe aussi les histiocytes et toutes les cellules phagiques.

Anatomie pathologique

Existence de granulomes à distribution miliaire parfois confluents, réalisant les plages nécrotiques de plusieurs centimètres de diamètre.

Le foie, la rate, les ganglions, les poumons, le thymus, la peau, les ganglions lymphatiques sont touchés.

En microscopie, on retrouve des lésions granulomateuses avec prolifération histocytaire rappelant la maladie de BBS, la tuberculose, listeria, les infections où les microorganismes sont capables de survivre longtemps au sein du cytoplasme des cellules macrophagiques. Les histiocytes sont bourrés d'un pigment jaune, de nature lipidique, surtout au niveau du foie, de la rate, du tissu lymphatique et jamais au niveau de la moëlle osseuse et du poumon.

La plupart des auteurs pensent que ce dépôt n'est que le témoin d'un défaut métabolique du polynucléaire. Il ne témoigne que d'un défaut d'oxydations d'acides gras non saturés, ni d'un trouble de résorption et de digestion cytoplasmique de débris membranaires ou mitochondriaux. Des travaux plus récents ont montré l'augmentation de la synthèse de lecithine au cours de la phagocytose, aussi bien dans les polynucléaires normaux que dans ceux des malades. Ailleurs des descriptions histologiques données retrouvent des images secondaires à une infection fungique.

Traitement

Les antibiotiques stoppent en partie les infections sans les faire disparaître complètement.

L'étape chirurgicale est souvent nécessaire pour évacuer un abcès.

Les autres thérapeutiques tentées : corticoïdes, gammaglobulines, etc., sont toutes très décevantes.

Les espoirs sont permis actuellement vers une thérapeutique se basant sur la pathogénie de l'affection (Quie 1969).

SYNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

Génétique

Transmission autosomique récessif, frappe les deux sexes; près de 50 % sont issus d'une union consanguine. Donc la tare est très rare

Clinique

Le malade se présente avec :

- un albinisme : un teint clair, cheveux blonds ou gris ardoises.
- une photophobie des infections cutanées et muqueuses récidivantes : rhinopharyngites, bronchopneumopathies.
- des scepticémies
- une hepatosplénomégalie
- des adénopathies volumineuses, généralisées, à prédominance axillaires et cervicales, enfin des signes neurologiques : neuropathie périphérique (hypertension intracranienne).

Biologie

Le taux des leucocytes et surtout des polynucléaires est diminué ainsi que les plaquettes. De volumineuses granulations intraleucocytaires, mesurant 2 à 4 μ, péroxydases positives, sont notées

Les études en microscopie électronique permettent de montrer que ces granulations correspondent à de volumineux lysosomes. C'est une affection du lysosome .

Les lysosomes géants sont retrouvés dans diverses cellules de l'organisme : intestinale, nerveuse, mais aussi au niveau des mélanosomes entraînant l'albinisme.

Cette anomalie se retrouve chez les ascendants. Il existe une perméabilité anormale de la membrane lysosomiale. L'exploration de l'immunité cellulaire et humorale est normale, de même que la phagocytose de polynucléaires in vitro.

L'évolution se fait vers la mort dans un tableau d'infections et d'hémorragies.

Le traitement à base de corticoïdes entraînerait une amélioration par action sur la membrane des lysosomes.

DÉFICITS EN CERTAINS FACTEURS DU COMPLÉMENT

En 1968, Miller décrit une enfant de 3 mois souffrant de diarrhée dermatite eczématiforme, infections bactériennes localisées et systématisées ainsi qu'un arrêt de la croissance. Les germes en cause retrouvés furent des gram - ou du staphylocoque doré -. Il n'existe pas d'infections à pneumocoque ou streptocoque . Les examens éliminent un déficit immunologique cellulaire ou en immunoglobulines, de même que de l'activité bactéricide des leucocytes. Il existe un déficit de l'opsonisation dans la phagocytose (279)

L'étude de la phagocytose des polynucléaires en employant des levures montre :

1. les GB normaux ou du malade sont incubés avec le sérum normal, et entrainent une phagocytose normale
2. les GB anormaux ou du malade sont incubés avec le sérum du malade, la phagocytose est déficiente.

Il existe un déficit d'un facteur humoral sérique, plutôt que la présence d'inhibiteur de l'opsonisation ou que d'un déficit cellulaire. Ce facteur est très labile et semble apporté dans la plasma frais car celui-ci corrige la phagocytose du malade. Un déficit similaire fut retrouvé chez plusieurs membres de la famille, en particulier, la mère et les grands-parents.

Un déficit des facteurs chemotactiques est noté.

Le complément, jouant un rôle à la fois dans la phagocytose et dans la chemotaxie, semble touché dans cette affection.

Les membres de cette famille avaient une déficience dans la phagocytose mais aussi dans la chemotaxie. Ces deux systèmes sont régis par le complément et supposent une déficience de ce facteur.

L'activité chemotactique du complément semble dévolue :

- à sa partie C_3
- aussi bien qu'au complexe C_5, C_6, C_7

C_3 est ainsi associé à l'activité directe de la phagocytose.

Il peut exister dans de tels déficits, soit une absence de C_3, facteur qui joue un rôle essentiel dans la phagocytose des pneumocoques par exemple, soit une absence de C_5 démontré par l'absence de phagocytose des levures et la restoration des divers troubles lorsqu'on rajoute la fraction C_5. (14)

Le traitement implique l'utilisation de sang ou plasma frais. L'effet chute rapidement lorsqu'on utilise du sang vieilli (5 jours) avec de telles transfusions, l'enfant va bien, libre de toute infection la majorité du temps.

Récemment, un deuxième cas semble avoir été publié par Jacobs chez un garçon pour lequel l'addition de C_5 corrige les troubles, il existe là aussi un rash et une réponse thérapeutique à la perfusion de sang frais.

SYNDROME DE SCHWACHMAN-DIAMOND

Nouvelle entité décrite en 1963 comprenant :

- une neutropénie chronique
- une insuffisance pancréatique liée à une hypoplasie lipomateuse du pancréas exocrine.
- parfois des lésions osseuses à type de dysostose spondylo metaphysaire

La relation entre ces différents signes n'est pas encore faite.

NEUTROPÉNIE PÉRIODIQUE CHRONIQUE

Cliniquement, il apparaît, à intervalle régulier en règle tous les 21 jours, un syndrome infectieux intense avec otite, rhinopharyngite, bronchopneumopathie, stomatite ulcéreuse, enterite ulcéreuse, abcès périanal. Ceci correspond à une période de neutropénie. Il s'agit d'un arrêt passager, d'un blocage temporaire de la production médullaire.

HYPOPLASIE SPLÉNIQUE CONGÉNITALE

Elle s'accompagne d'une susceptibilité aux infections. La rate assure un rôle primaire de phagocytose des agents non opsonisés. C'est aussi une hypothèse pour expliquer la susceptibilité aux infections chez les enfants splénectomisés au cours des premières années de la vie.

II - ATTEINTE DE LA VOIE EFFERENTE

Il s'agit d'affections touchant, à proprement parler, les défenses immunitaires, qu'il s'agisse de l'immunité cellulaire, de l'immunité humorale ou encore des deux à la fois.

La captation de l'antigène (germes figurés par exemple) se déroulant normalement, les phénomènes ultérieurs de l'immunité sont perturbés. Il existe cependant un syndrome, celui de Wiskott-Aldrich, qui affecte la voie afférente mais aussi la voie efferente : c'est pour ces raisons que nous l'étudierons en premier.

		Thymus	Organes lymphoïdes périphériques	Lymphocytes circulants	Centres germinaux plasmocytes	H. S. R.	Réponses P. H. A.	Réponses A. C.	Ig	Évolution	Génétique
Arc afférent	Wiskott Aldrich	N	±	↘	± N	↘		± ↘	± ↘	Fatale Infections Sarcomes < 15 ans	Lié au sexe Récessif
Bursodépendants	Agammaglobulinémie Type Bruton	N	Centres germinaux — Aires paracorticales +	N	Absents O	N	N	Très faibles	↘ ≠ O	Grave	Récessif Lié au sexe
	Hypogammaglobulinémie transitoire	?N	Centres germinaux ± Aires paracorticales +	N	Diminués ↘	N	N	Faibles	Diminués	Régressif	?
	Incapacité de produire une classe d'Ac ex IgA	?	N	N	Absence plasmocytes IgA	N	N	N sauf IgA	N sauf IgA	Infections respiratoires ou latence	?
Thymodépendants	S de Nezelof	Hypo-plasie Hassall = O	Aires paracorticales — Centres germinaux ±	↘	N Ou ± ↘	O	O	N ± ↘	N ± ↘	Fatale < 2 ans	Autosomique Récessif
	S de Di George	Aplasie	Aires paracorticales — Centres germinaux +	↘	N	O	O	± N	± N	Fatale < 2 ans	Embryopathie
	Ataxie Telangiectasie	Embryonnaire Hassall = O	Aires paracorticales — Centres germinaux ±	↘	N	↘	↘	Dissocié	Dissocié	Grave < avant 20 ans	Autosomique Récessif
	Amnésie immunologique	N	± N	↘ A. C. antilymphocytes	N	↘	↘	± N	N Ig M ↘	Grave	?
Déficits complets	Alymphocytose type suisse	Hypoplasique Hassall = O	≠ 0	≠ O	O	O	O	↘ ≠ O	≠ O	Fatale < 2 ans	Autosomique Récessif
	S de Gitlin	Hypoplasique Hassall = O	↘	↘	±	↘	↘	± ↘	± ↘	Souvent fatale	Lié au sexe ?
	S de Good	Thymome	↘	↘ O	↘ O	↘ O	↘	↘ O	↘ O	Infections	?

SYNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

• En 1937, Wiskott publie le premier malade présentant ce syndrome. Ce n'est qu'en 1954 qu'Aldrich individualise ce syndrome. Depuis environ une centaine d'observations sont retrouvées dans la littérature.(2, 44, 426)

• C'est une affection génétique à transmission récessive, touchant exclusivement les garçons. La tare étant transmise par les femmes qui sont indemnes, Cependant, Evant (138) décrit un déficit immunitaire chez une femme présentant un eczéma et une absence d'Ig M variété possible du syndrome. Il est caractérisé du point de vue clinique par la triple association :

- eczéma
- infection
- thrombopénie.

Les récentes études immunologiques ont suggéré un déficit dans la réponse immunologique;pour certains des immunoglobulines, pour d'autres de la réponse cellulaire.

Clinique

Les premiers signes sont toujours précoces, au cours du premier semestre.

Il existe toujours une association de trois ordres de signes : infectieux, hémorragiques, cutanés.

a) Les manifestations hémorragiques

. Elles sont constantes dès les premiers mois, souvent plus tôt : dès la naissance ; elles peuvent parfois rester isolées pendant plusieurs mois et être le signe révélateur de la maladie.

La gravité et la répétition de ce syndrome hémorragique sont des faits constamment retrouvés.

. Elles réalisent un purpura à la fois petechial et ecchymotique, des épistaxis et des hémorragies digestives.

Parfois elles sont bien tolérées mais une anémie microcytaire hypochrome peut apparaitre du fait de leur répétition. Le risque est celui d'une hémorragie cérébro-méningéequi entraine le décès du malade.

. Elles sont dues à une thrombopénie : les plaquettes sont le plus souvent très diminuées, inférieures à 50. 000/mm^3. Il existe à la fois une thrombopénie mais aussi une thrombopathie comme le révèlent les études récentes.

- *Cette thrombopénie* reste d'étiologie obscure.

Sa présence dès la naissance est contradictoire avant la présence d'auto anticorps induisant la thrombopénie ainsi que l'absence d'agglutinines dirigées contre les plaquettes. La demi-vie des plaquettes semble normale comme le montrèrent Krivit (245) Pearson (313) en étudiant la durée de vie des plaquettes transfusées

Ceci permet de rejeter l'origine périphérique et d'évoquer l'origine centrale.

Le nombre des mégacaryocytes est variable : souvent normal, parfois trouvé diminué ou absent Un déficit des mégacaryocytes pourrait être exprimé pour leur capacité diminuée de produire les plaquettes. Il existe un défaut de maturation des mégacaryocytes qui restent au stade basophile ou granuleux, mais aussi une anomalie morphologique;hypersegmentation ou vacuolisation.

- *La thrombopathie* est prouvée par :
  - l'altération de l'adhésivité plaquettaire in vitro ainsi que l'agrégation au collagène, à l'ADP ou à l'adrénaline.
  - leur taille serait soit petite soit grande

Le microscope électronique a permis de retrouver des anomalies :
- diminution du nombre des organelles
- augmentation des tubules
- anomalie des grains α

Il existerait un trouble du métabolisme de l'acide citrique.

b) Les manifestations cutanées

Les manifestations cutanées apparaissent précocément vers le troisième mois. Il s'agit d'une dermatite eczématiforme dont l'aspect peut être variable en fonction de la surinfection et des hémorragies.

S'il n'existe pas d'infection. l'eczéma peut être typique par son aspect, par sa topographie. Il peut se compliquer d'un véritable syndrome de Kaposi Juiusberg, pustulose varioliforme
La découverte parfois de ganglions est le témoignage d'une possibilité de réponse immunitaire.

Il peut être un aspect des modifications immunitaires. Berglund (44) et Cummins ont remarqué que certains éléments provoquaient l'apparition ou la recrudescence de l'eczéma ainsi que d'autres phénomènes allergiques. La numération des éosinophiles est plus élevée que ne le voudrait un eczéma.

c) Les manifestations infectieuses

Les manifestations infectieuses récidivantes présentent un très large spectre d'agents pathogènes.

- bactériennes. à gram- et gram + : staphylocoque, pneumocoque, pyocyanique, streptocoque, salmonelle, escherichia, aérobacter.
- champignons : candida
- pneumocystis carinii
- viroses : herpes, rubéole, maladie des inclusions cytomégaliques.

Il existe une très grande variation dans l'aspect, la fréquence, la gravité.

Il peut s'agir de rhinopharyngites, d'otites, de bronchopneumopathies, de dermatoses, d'infections intestinales ou encore d'atteintes plus graves telles que septicémie, méningite, pouvant entrainer le décès de ces malades.

Tout ceci est le témoin d'un déficit immunitaire complexe.

- *Déficit humoral* (149, 135)

L'électrophorèse est le plus souvent normal. L'immunoélectrophorèse ou le dosage des Ig révèle en général un déficit isolé en Ig M. Le taux d'Ig A et Ig C est normal.

Cependant certains auteurs ont décrit une augmentation de l'Ig A et Ig D (Berglund) et diminution des Ig G (West).

L'élévation des Ig D est importante à souligner car c'est l'Ig qui possède des propriétés de réaginines, d'anticorps sensibilisant la peau et d'être capable de bloquer la réaction de Prausnitz Kustner. Elle se retrouve élevée dans les maladies allergiques.

La baisse d'Ig M est rapportée à une diminution de la synthèse ; la demi vie étant normale. Les Ig A et Ig D ont une demie vie diminuée, compensée par une augmentation de synthèse.

Il existe une réponse faible d'anticorps pour la rougeole et les oreillons (Palongren et Lundberg) aussi bien qu'après une vaccination pour une affection virale (244, Palongren, 1963).

Les allohémagglutinines A, B, O sont à un titre très bas. Krivit et Good l'ont bien décrit pour la première fois en 1959 (244).

L'Immunité cellulaire est secondairement touchée. Traduite cliniquement par l'apparition d'épisodes liés à des virus, des mycoses, cependant le BCG et la vaccine sont bien tolérés.

L'Hypersensibilité retardée est diminuée, tel le DNCB ou la négativité des tests tuberculiniques après le BCG. Le déficit existe aussi dans le rejet des homogreffes.

Le test de transformation lymphoblastique (296) montre un taux de transformation spontanée plus élevé que les témoins. Les réponses à des doses optimales de stimulants tels que PHA ou un filtrat de staphylocoque sont normales. Cependant pour des doses sans optimales de PHA, le taux de transformation est moindre que pour les témoins.

Au début, les organes lymphoïdes sont normaux, puis progressivement apparaît une involution.

- appauvrissement des portions thymodépendantes du tissu lymphoïde périphérique
- diminution du taux des lymphocytes circulants. Ceci ne touche que les petits lymphocytes.
- hypoplasie du cortex thymique.

Très souvent, une hyperplasie réticuloendothéliale des autres tissu lymphoïdes entraine des affections ressemblant à des lymphomes des ganglions et de la rate (97, 98).

L'Immunité non spécifique est normale :

- C'_3 du complément ;
- fonction phagocytaire, capacité de lyse des germes, adhésivité sur lames des polynucléaires.

Physiopathogénie

Le fait fondamental est l'incapacité de reconnaitre les Ag polysacchandigines tels que les Ag A, B, O, ou l'Ag de Forsman donc incapacité de fabriquer les AC correspondants qui sont en grande majorité les gamma-19S ou gamma-M, incapacité d'élaborer les isoagglutinines . Il s'agit d'un déficit au niveau du macrophage, secondairement apparait un déficit cellulaire.

Évolution

Elle se fait toujours vers la mort, vers l'âge de 4 à 5 ans, dans un tableau d'infection ou d'hémorragie.

Peut apparaitre un réticulosarcome ou une hémopathie maligne.

Le traitement est constitué de transfusion, mais aussi de corticothérapie qui a pour but d'améliorer les troubles de l'hémostase (fonction des plaquettes).

Mais, le traitement substitutif par les gamma-globulines commercialisées est de peu d'intérêt car il ne contient guère de gamma-M

DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE THYMODEPENDANTS

Ces déficits touchent exclusivement l'immunité cellulaire.

Cliniquement, des infections à répétition sont notées, principalement virales

Histologiquement, il existe une aplasie du thymus et une disparition de tous les lymphocytes thymodépendants.

Biologiquement, les phénomènes d'hypersensibilité retardée sont perturbés Les tests de transformation lymphoblastique à la phytohémagglutinine ou autres antigènes montrent l'incapacité de transformation de ces lymphocytes. Les diverses intradermoréactions sont négatives (Candidine, tuberculose, etc.) de même que le test au dinitrochlorobenzène.

L'immunité humorale n'est pas atteinte :

- le taux des plasmocytes est normal
- le dosage des immunoglobulines révèle des taux satisfaisants
- la fabrication des divers anticorps n'est pas perturbée.

Leur évolution est,en règle gravissime, le plus souvent en quelques années vers la mort dans un tableau d'infection à répétition.

En effet, le traitement est rarement actif, le plus souvent voué à l'échec, c'est-à-dire les greffes de thymus. L'emploi des gammaglobulines dans de tels déficits est inutile .

Plusieurs types d'affection sont notés :

1 - Alymphocytose pure
2 - Syndrome de Di. Georges
3 - Aplasie du thymus et de la thyroïde
4 - Ataxie télangiectasie.

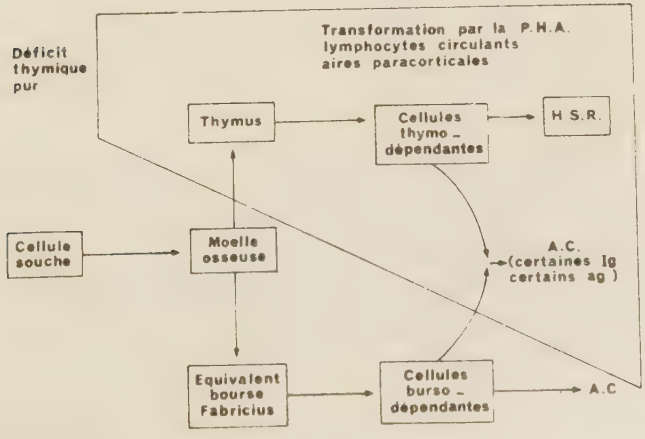


Fig. 11

Les carences thymiques pures.

A • ALYMPHOCYTOSE PURE : APLASIE LYMPHOCYTAIRE NORMOPLASMOCYTAIRE ET NORMOGLOBULINÉMIQUE

Décrit en 1964, par Nezeloff et Lamy, elle présente une atteinte exclusive de l'immunité cellulaire. Elle revet la symptomatologie de la lymphocytophtisie.

Il existe le même tableau clinique que la thymectomie expérimentale dans la période néonatale, effectuée à un stade où la bourse de Fabricius est constituée. Il existe un déficit isolé de l'immunité cellulaire avec une immunité humorale parfaitement bien conservée (6, 288, 290, 291).

L'atteinte porte donc sur le tissu lymphoïde thymiodépendant en contraste avec la conservation du tissu lymphoïde bursodépendant.

C'est la réplique de l'agammaglobulinémie de Bruton.

Génétique

La transmission se fait suivant le mode autosomique récessif.

Clinique

Les troubles apparaissent précocément vers l'âge de 3 à 4 mois.

Il s'agit d'infections à répétition :

- virales, mycosiques, parasitaires ou bactériennes et surtout pneumocystis carinii.
- les localisations sont très variables, marquées surtout par de la diarrhée, de la fièvre, une Candidose, une dermatose érythematosquameuse

Un arrêt de croissance accompagne ces infections

Biologie

Déficit de l'immunité cellulaire : déficience de la lignée thymodépendante

- lymphopénie
- réponses d'Hypersensibilité retardée négatives
- absence de transformation des lymphocytes à la P. H. A.
- aplasie des aires paracorticales ganglionnaires

Immunité humorale normale

- l'électrophorèse ne révèle pas d'hypogammaglobulinémie
- l'immunoélectrophorèse avec dosage montre un taux sérique d'immunoglobulines normal
- les lignées formatrices des anticorps sont conservées

Anatomie pathologique

Le thymus est aplasique ou induit à quelques éléments vestigiaux, sans corpuscule de Hassal.

Forme clinique

Une a été décrite ; elle présente un déficit dans une classe des immunoglobulines. Quelques observations ont été publiées. Elles forment une transition alors avec la lymphocystophtisie (63, 68, 69).

B - SYNDROME DE Di GEORGE : ABSENCE CONGÉNITALE DE THYMUS ET DES PARATHYROIDES

Il s'agit aussi d'un syndrome véritablement expérimental, dû a une agénésie du thymus et des parathyroïdes, dérivant au cours de l'embryogénèse des mêmes arcs branchiaux (121, 90).

L'immunité cellulaire est touchée alors que l'immunité humorale est normale.

Clinique

Ces malades ont des malformations faciales : micrognathisme, oreilles mal ourlées et implantées basses, hypertelorisme associé à des malformations cardio-vasculaires touchant la crosse aortique et ses branches.

La symptomatologie est dominée par l'insuffisance parathyroïdienne crodiencre. Les premiers signes sont représentés par des convulsions liées à une hypocalcémie.

Le déficit immunitaire se traduit par des infections à répétition avec le même tableau que la lymphocytophtisie : amaigrissement, altération de l'état général, diarrhée.

L'évolution se fait rapidement vers la mort, soit par infection, soit par hypocalcémie

Biologie

Outre les signes d'hypoparathyroïdie, on retrouve un déficit de l'immunité cellulaire.

- le taux des lymphocytes est normal
- par contre, les explorations plus poussées découvrent une altération fonctionnelle de la lignée lymphoïde.
- *négavitivé des réactions d'hypersensibilité retardée : candidine tuberculose, DNCB ;*

- *négativité des transformations lymphocytaires à la P. H. A.*
- *négativité des rejets des homogreffes*

Les biopsies ganglionnaires montrent une anomalie de l'architecture et la pauvreté des lymphocytes ; les plasmocytes sont normaux de même que les centres germinatifs.

L'immunité humorale : le taux des immunoglobulines est normal, mais reste sans valeur fonctionnelle du point de vue immunologique, tel que l'absence de fabrication d'anticorps après une vaccination.

Traitement

Il est nécessaire de corriger l'hypocalcémie liée à l'insuffisance parathyroïdienne par un traitement substitutif.

Divers auteurs (22, 90, 242) ont pratiqué une greffe thymique avec un résultat satisfaisant (réapparition d'un taux de transformation lymphoblastique à la PHA normal, reconstitution des réactions d'hypersensibilité retardée.

Intérêt

L'intérêt de ce syndrome est très vaste.

- Il faut rejeter le diagnostic de déficit immunitaire devant un taux normal de lymphocytes et d'immunoglobulines : il peut s'agir non d'un trouble quantitatif mais d'un trouble qualitatif cellulaire ou humoral.
- L'absence de thymus n'implique pas une lymphopénie. Il y a donc une origine extrathymique au lymphocyte.
- L'absence de fabrication d'anticorps s'explique car la lignée lymphocytaire n'a pas été dirigée par le thymus, il n'y a pas eu de fabrication des cellules immunologiquement compétentes.

C - HYPOPLASIE THYMIQUE ET DYSFONCTIONNEMENT THYROIDIEN

Hong, Gatti et Good décrivent en 1970 une nouvelle entité chez une fillette de 13 mois 1/2 : les traits essentiels de cet état sont :

- déficit de l'immunité cellulaire liée à l'atteinte thymique
- hypothyroïdie
- immunité humorale normale, peu touchée.
- taux normal des immunoglobulines
- détection d'anticorps contre les adenovirus, pseudomonas, toxine diphtérique
- isohémagglutinines absentes suggèrant une imperfection dans les mécanismes de l'immunité humorale.

- la biopsie ganglionnaire et de la rate ne permet pas de retrouver les centres germinatifs.

Il existe, tout comme dans le syndrome de Di Georges, une atteinte du développement responsable d'aplasie de dérives ayant une même origine embryologique. Il en est ainsi du thymus et de la thyroïde dérivant du deuxième et troisième arcs branchiaux.

La découverte d'anticorps antithyroglobulines permet de penser que le déficit thyroïdien est soit lié à une thyroïdine, soit à un assaut d'anticorps

La thyroïdité à cet âge est inconnu. La possibilité d'autoimmunisation est possible. La symptomatologie précoce suggère que les anticorps maternels transmis par le placenta pourraient détruire la glande. Ceci est constaté chez les mères hypothyroidiennes présentant dans leur sérum des ACantithyroïdiens. Cependant la présence d'anticorps antithyroïdien semble plus fréquemment être le témoin d'une destruction de la glande thyroïde et non la cause (331).

Un autre mécanisme possible est un phénomène du greffon contre l'hôte ; le déficit cellulaire permettant une allogreffe. Les cellules maternelles ayant pu se greffer chez le fœtus durant la grossesse et entraine une telle réaction de "graft versus host" Cependant le trait caractéristique d'une telle réaction est l'érythroderme desquamative, qui n'est pas présent chez ce malade.

Un enfant ayant une aplasie thyroïdienne peut avoir été sensibilisé par la thyroglobuline maternelle et produire les anticorps. des taux détectables de thyroglobulines sont reconnus dans la circulation du nouveau-né et de leur mère

Quoique la relation exacte de l'anomalie de la thyroïde au trouble du développement du thymus ne puisse être résolue, il semble probable que le déficit immunitaire thymodépendant entraine ou une atteinte autoimmunitaire ou la destruction de la glande thyroïde par l'infection précoce de la vie, qui représente l'anomalie de base.

D - ATAXIE TÉLANGIECTASIE

Cette maladie qui fut décrite pour la première fois par Syllaba et Henner en 1922, puis redécouverte par Mme Louis Bar en 1941, enfin popularisée comme un syndrome clinique en 1958 par Border et Sedgwick est une affection héréditaire, à mode de transmission vraisemblablement autosomique récessif (65, 139, 142).

Clinique

Elle se caractérise par une triple association de signes :

- neurologiques
- télangiectasies
- infectieuses.

a) du point de vue neurologique

1 - l'ataxie cérébelleuse est le premier signe qui apparait;en règle, découvert lorsque l'enfant apprend à marcher (13 à 16 mois), signe dominant la symptomatologie .

Il existe un syndrome cérébelleux au complet :
- démarche ébreuse
- tremblement
- dysmétrie
- hypermétrie

2 - des signes extrapyramidaux apparaissent ensuite entrainant une hypertomie plastique, un facies figé des mouvements choréo-athetosiques la voix est lente, nasonnée, la salivation abondante, le sourire doux, stéréotypé.

3 - il existe très souvent des troubles de la motilité occulaire extrinsèque avec possibilité de strabisme, de nystagmus.

- la mobilité volontaire est diminuée. Il existe une fixité du regard avec une lenteur au déplacement des globes occulaires ;
- lors de la motilité "guidée" par le doigt, il y a une véritable perte de la "vélocité" (Thieffry)
- la convergence est souvent diminuée
- enfin une dissociation entre les mouvements de la tête et des yeux.

b) Les télangiectasies

Les télangiectasies sont notées au niveau des conjonctives ou de la peau: Deuxième signe constant de la maladie.

1 - Télangiectasies oculaires sont nécessaires pour affirmer le diagnostic :

- leur date d'apparition se situe en règle vers 4 à 6 ans, parfois plus tardivement, ou au contraireprécocément au cours de la première année.
- leur siège : elles s'étendent dans la zone équatoriale de l'œil en un réseau triangulaire dont la base est la cornée et le sommet se situe a l'angle occulaire correspondant, laissant libre vers le haut une région vers 11 h et 3 h, vers le bas une région vers 5 h et 7 h.

- il s'agit de fines télangiectasies vermiculées, direction horizontale ; elles sont symétriques.

- elles représentent des dilatations importantes et régulières des veinules ; artérioles et capillaires restant normaux.

2 - Télangiectasies cutanées sont toujours symétriques, s'effaçant à l'uitropression, survenant en règle après les télangiectasies oculaires. Elles siègent essentiellement au niveau de la face s'étendant sur les joues, la racine du nez, pouvant s'étendre en aile de papillon. Elles peuvent être notées également au niveau de l'oreille, ou encore au niveau des membres : plis de flexion, dos des mains.

3 - Atteinte des phanères et de la peau. La peau est amincie, sèche, écailleuse ; présence parfois de taches café au lait ou d'angiome.

c) La survenue

Pratiquement constante d'accidents infectieux a permis aux pédiatres de reconnaitre, à côté de la maladie nerveuse, un déficit immunitaire, découvert pour la première fois par Boder et Sedwich. Il s'agit le plus souvent d'infections respiratoires (72 % des cas) (sinusites, bronchites, bronchopneumopathies, otites, rhinopharyngites).

L'évolution aboutit à la constitution de bronchectasies. Tardivement une dermatose folliculaire est notée parfois. Les autres types d'infection sont exceptionnels. La radio pulmonaire objective des opacités floues dans les deux champs pulmonaires avec parfois une prédominance hilaire.

La bronchographie lipiodiolée retrouve souvent une dilatation des bronches Les radios du sinus sont opaques en cas de sinusites récidivantes.

En règle, l'évolution se fait vers la mort avant 2 à 3 ans.

Les examens histologiques expliquent l'atteinte de l'immunité cellulaire.

– Les plasmocytes médullaires et ganglionnaires sont, soit normaux, soit absents.

– Diminution ou absence du tissu lymphatique de la région pharingée.

– Une hypoplasie, voire une atrophie lymphoïde périphérique est notée, entrainant une lymphopénie fréquente.

Les études du thymus pratiquées par certains auteurs ont montré un thymus hypoplasique, sans corpuscule de Hassal avec disparition de la couronne de thymocytes et lymphocytes,ou encore une absence complète de thymus.

Ceci le rapproche de la lymphocytophtisie, mais le déficit immunitaire est moins intense, expliquant la plus longue survie. Il semble plus quantitatif que qualitatif avec perte progressive des capacités immunitaires.

La relation entre le désordre neurologique et immunologique reste actuellement inconnue. S'agit-il de deux troubles métaboliques héréditaires liés ou l'atteinte neurologique est-elle la conséquence du déficit immunitaire ?

Morozof et Delattera entrainent une amélioration des signes neurologiques après greffe thymique, suggérant que la carence immunitaire est le fait primitif, primordial.

L'exploration immunologique permet de déceler d'une façon constante un déficit en règle complexe portant

- essentiellement sur l'immunité cellulaire
- et accessoirement sur l'immunité humorale.

• L'Immunité cellulaire

- incapacité de sensibilisation au dinitrochlorobenzène
- réponse diminuée ou absente à l'intradermo-réaction à la candidine.
- rejet retardé d'une homogreffe
- test de Transformation lymphoblastique à la phytohémagglutinine, à la streptolysine révèle une réponse très diminuée (116, 252).

Une réponse subnormale est obtenue en augmentant les doses du stimulant PHA ou SLO, ou en ajoutant du plasma homologue (296).

Mc Farlin découvre qu'environ 50 % de ces malades ont dans leur plasma un facteur qui inhibe la transformation des lymphocytes normaux et aussi d'ataxie télangiectasie, et qui migre avec les α_2 globulines à l'électrophorèse.

• Immunité humorale

Tieffry retrouve, dans 70 % des cas, un déficit profond en Ig A.

Cependant, il peut être noté une diminution des autres immunoglobulines : Ig G, Ig M, Ig E, surtout Ig A et Ig E pour Amman (17).

Les anticorps circulant sont déficitaires :

- faible taux d'isohémagglutinines
- absence de montée d'anticorps à la suite de vaccinations diverses.

E. AMNÉSIE IMMUNOLOGIQUE

Kretschmer, Janeway et Rosen (1968) décrivent ce syndrome caractérisé cliniquement par une très grande susceptibilité aux différentes infections (242)

Le terme d'amnésie immunologique correspond à l'absence de mémoire immunitaire de ces sujets. La mémoire immunitaire est en effet très importante en immunologie : un sujet se souvient des contacts qu'il a eu avec un antigène. Lorsque l'antigène est réintroduit, la réaction immunologique qui se déclenche est différente de celle produite lors de la première introduction de l'antigène. La réaction secondaire est différente de la réaction primaire. La mémoire est surtout liée aux lymphocytes thymodépendants. La réponse secondaire est plus rapide et plus intense.

L'exploration immunitaire retrouve :

- une atteinte des Immunoglobulines :
  - IgG normal
  - IgA élevé
  - IgM : diminution très importante
- une atteinte de l'immunité cellulaire prouvée :
  - par déficit de l'hypersensibilité retardée
  - par une lymphopénie
  - par une altération de la réponse secondaire ainsi que du rejet des homogreffes.

Le déficit porte donc sur la mémoire lymphocytaire et réalise le même tableau clinique que celui après injections de sérum antilymphocytaire. Il attaque essentiellement les lymphocytes à mémoire pleine thymodépendante. Des anticorps antilymphocytes cytotoxiques ont été retrouvés et jouent le même role que le sérum antilymphocytaire.

DÉFICITS IMMUNITAIRES HUMORAUX BURSODÉPENDANTS

Ces affections sont secondaires à une atteinte exclusive de l'immunité humorale.

Cliniquement, le syndrome d'infection à répétition est également retrouvé, mais ici, le plus souvent secondaire à des germes banaux.

Histologiquement, il existe une aplasie des centres lymphoïdes bursodépendants avec une diminution ou une disparition des plasmocytes.

Biologiquement, le taux des immunoglobulines est très abaissé ou absent. La formation des divers anticorps est très perturbée.

L'immunité cellulaire est correcte :

- les phénomènes d'hypersensibilité retardée
- les tests de transformation lymphoblastique
- les intradermoréactions
- le thymus

Évolution

L'évolution de ces maladies a bénéficié depuis une quinzaine d'années, de la thérapeutique substitutive base de gammaglobulines. Ainsi, la durée de vie de ces malades a ete très prolongée.

Plusieurs types de déficits sont notés :

- Maladie de Bruton
- Agammaglobulinémie non liée au sexe : congénitale, acquise.
- Déficits dissociés en immunoglobulines
- Hypogammaglobulinémie.

AGAMMAGLOBULINÉMIE CONGÉNITALE LIÉE AU SEXE : MALADIE DE BRUTON

C'est la forme la plus anciennement décrite par Ogdwen C. Bruton en 1952, la première maladie immuno-déficitaire reconnue. Il rapporta l'existence d'un syndrome d'infections multiples qu'il rattache à une absence de gammaglobulines à l'électrophorèse. Ceci fut le départ des études immunologiques des malades présentant des infections à répétition. (66, 67)

C'est la forme la mieux individualisée et la plus schématique. Le déficit en immunoglobulines est très profond et global, portant sur les 3 types d'immunoglobulines Ig G, Ig A, Ig M.

En effet, le concept d'agammaglobulinémie, autrefois basée sur l'absence de gamma-globuline à l'électrophorèse, fut complété par l'immunoélectrophorèse qui a révélé que certaines immunoglobulines avaient une vitesse de migration plus importante que les gamma. Elles peuvent migrer avec les α_2 ou les β globulines. Le déficit en AC porte sur l'ensemble des protéines sériques à fonction immunitaire Ig A, Ig G, Ig M.

Le terme d'agammaglobulinémie stricto sensu n'est le plus souvent, pas justifié : en effet, grâce à des méthodes de dosage très sensibles de très faible taux d'immunoglobulines sont décelées : Ig G globuline entre 0, 1 et 0, 3 mg/ml
Ig A et Ig M effondrées, souvent non décelables par les techniques usuelles.

Elle est caractérisée classiquement par l'atteinte exclusive du système producteur d'immunoglobuline alors que l'immunité cellulaire est intacte.

Génétique

Elle frappe uniquement les garçons. Elle se transmet de manière récessive liée au sexe. Plusieurs garçons d'une même famille peuvent être atteints. Affection relativement rare, puisqu'on estime qu'elle touche un sujet sur un million.

Clinique

Le tableau est évocateur et très stéréotypé.

a) Elle débute précocément, les premières manifestations remontent en général, au deuxième semestre de la vie, vers 6 mois, parfois plus tardivement vers 1 an, toujours avant 10 ans.

L'absence d'infections à répétition pendant le premier semestre de la vie s'explique car l'enfant possède les anticorps d'origine naturelle ayant traversé la barrière placentaire. La diminution et la disparition progressive de ces immunoglobulines, l'absence de fabrication d'anticorps personnel expliquent l'effondrement des taux des anticorps circulants et l'extériorisation alors du déficit humoral.

b) L'élément le plus caractéristique est la répétition d'épisodes infectieux. Il s'agit surtout d'infections microbiennes. Les germes sont variés mais surtout des Gram positifs pyogenesbanaux : staphylocoque, hémophilus, pneumocoque. Plusieurs cas de pneumopathie à pneumocystis carinii ont été rapportés, parfois d'évolution mortelle (73).

Le comportement à l'égard des virus et des champignons est en général, normal. La tuberculose n'est ni grave, ni fréquente. La vaccination antivariolique le BCG se passent en règle sans incident (les cas rapportés de décès par vaccine généralisée ou becegite sont en fait liés à un trouble de l'immunité cellulaire telle que la lymphocytophtisie et non à une carence en immunoglobulines). (412)

En règle, les maladies infectieuses de l'enfance : rougeole, rubéole, coqueluche, oreillons, varicelle évoluent d'une manière bénigne. Étant donné l'absence de fabrication d'anticorps, ces affections peuvent récidiver. Il a été cependant décrit l'apparition d'une poliomyélite presque à la suite d'administration de virus vivant ou encore d'une hépatite virale.

Parmi les localisations infectieuses les plus fréquentes, se place : l'atteinte de l'arbre respiratoire supérieur et des bronches; bronchite à répétition, bronchopneumopathie isolées ou associées le plus souvent à des angines, rhinopharyngites, otites, sinusites, blepharites : infection dans l'aire O.R.L.

Plus accessoirement est notée l'atteinte des méninges des os, ou encore une scepticémie. Les localisations cutanées ne sont pas rares. Enfin les diarrhées prolongées ne sont pas exceptionnelles.

c) L'examen clinique apporte peu de renseignements, en contraste avec la sévérité des infections signalées. On est frappé par la petite taille ou l'absence des ganglions cervicaux malgré les fréquentes infections rhinopharyngées. Les amygdales et les végétations adenoïdes sont atrophiques cliniquement, mais aussi sur la radiographie du cavum du profil (signe de Neuhauser).

Il peut exister un retentissement sur le développement staturopondéral entrainant une hypotrophie avec altération de l'état général. Les manifestations allergiques semblent plus fréquentes chez ces enfants : éruption médicamenteuse, eczéma atopique

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un déficit global et massif des immunoglobulines.

Atteinte de l'immunité humorale

- Étude des immunoglobulines

a) L'électrophorèse des protéines sériques a permis l'individualisation de cette affection, le pic de gamma-globulines à migration lente est très diminué ou absent. Gammaglobulines 0 % ou très faible pourcentage 2-3 %.

b) L'immunoélectrophorèse confirme la diminution considérable du trait des Ig G, mais aussi révèle l'absence des traits de précipitation des Ig A et des Ig M. Dans cette affection, il faut une atteinte globale et profonde des 3 types d'immunoglobulines.

c) Le dosage quantitatif des immunoglobulines par la méthode de Mancini permet d'apprécier le déficit avec plus de précision. Ig G inférieurs à 200, 300 mg pour 100^{ml}. Ig A et Ig M absentes ou à l'état de traces,

- La recherche d'anticorps circulants est négatif

- absence d'anticorps naturel tel que les isohémagglutinines qui ne peuvent être décelées ni avec des hématies normales, ni avec des hématies papainées.
- absence de synthèse d'anticorps après stimulation : telle que vaccination diphtérique, tétanique, poliomyélitique, typhoïdique A et B.

Immunité cellulaire

Par contre l'immunité cellulaire est normale.

- le chiffre des petits lymphocytes normal dans le sang périphérique.
- les vaccinations par le BCG, la vaccine sont bien supportées.
- l'hypersensibilité retardée est normale :
  candidine
  tuberculine
  dinitrochlorobenzène.
- les réactions de rejet de greffe se produisent dans les délais normaux

- la formule sanguine est, en règle, normale. Certains auteurs ont insisté sur la fréquence lors d'épisodes infectieux d'une neutropénie. Elle est transitoire et contemporaine d'une infection grave.

Histologiquement, l'aplasie des structures lymphoïdes est retrouvée. Les follicules lymphoïdes sont peu développées ou absentes. Fait fondamental, aucun plasmocyte n'est présent dans la moëlle, la rate, les intestins.

Dans l'appendice, il n'y a ni centres germinaux, ni plasmocytes. Les ganglions restent petits, ont une architecture anarchique. Les centres germinatifs sont absents ou rudimentaires. L'absence de plasmocyte semble un élément négatif primordial pour le diagnostic. Le thymus est normal. Les corpuscules de Hassal sont toujours présents.

Évolution

Elle obéit généralement aux antibiotiques et aux gammaglobulines. Les infections peuvent entrainer un ralentissement sur l'état général, le développement statinopondéral.

Les bronchites, les bronchopneumopathies entrainent rapidement un tableau de dilatation bronchique, avec apparition secondairement d'une insuffisance respiratoire.

La survie de ces malades fait apparaitre des nouvelles complications, de connaissances relativement récentes : en effet, avant la découverte du déficit en immunoglobulines et avant l'institution du traitement substitutif, ces enfants décédaient vers l'âge de 3-4 ans d'infections.

- Dermatomyosite comprenant des éruptions cutanées, des œdèmes, une faiblesse musculaire.
- polyarthrite chronique évolutive
- hépatite même en l'absence d'injections de gamma-globulines.

Pathogénie

Il existe une atteinte de l'immunité humorale exclusivement. Il s'agit d'une absence de fabrication des Ig et non d'un hypercatabolisme. En effet, la durée de vie des gamma-globulines injectées est plus longue que chez le sujet normal. Les cellules fabriquant les anticorps les plasmocytes sont absents. Elle réalise le même tableau que la bursectomie néonatale chez l'oiseau, la poule. S'agit-il d'un simple arrêt de maturation cellulaire ou d'une maladie moléculaire liée à une atteinte du gene réglant la synthèse des chaines lourdes ?

AGAMMAGLOBULINÉMIES NON LIÉES AU SEXE

Il existe des agammaglobulinémies congénitales, non liées au sexe.

Après la description principale de Bruton, de nombreux pédiatres ont retrouvé un tableau similaire chez les filles. Elle se voit aussi bien chez les filles que chez les garçons.

Génétique

Une transmission récessive autosomique parfois est retrouvée du fait des antécédents familiaux.

Ailleurs, il s'agit de formes sporadiques en raison de la négativité des enquêtes familiales (anglo-saxons).

Un certain nombre de points la distingue de la maladie de Bruton :

Cliniquement :

Le début est en règle plus tardif. La fréquence des troubles digestifs est très grande avec diarrhée et steatorrhée entrainant un syndrome coeliaque ; une splénomégalie n'est pas rare, des vegétations adénoïdes sont notées, de même que des adénopathies.

Biologiquement

Le déficit en immunoglobulines est moins profond mais reste global. Le taux des Ig G dépasse souvent 250 mg % ; les Ig A et les Ig M sont retrouvés à l'état de trace.

Les agammaglobulinémies primitives dites "acquises"
sont à rapprocher des formes congénitales.

Elle a été décrite dans les deux sexes . Elle se voit le plus souvent chez l'adulte, mais a été également observée chez l'adolescent, et plus exceptionnellement chez l'enfant.

Malgré le terme d'acquis de nombreux arguments plaident pour une origine congénitale.

- existence dans le contexte familial de membres possédant une hypogammaglobulinémie ou une dysgammaglobulinémie, des maladies touchant le système immunitaire: P. C. E., lupus. Pour Burtin, il ne s'agirait alors que de la découverte tardive de l'affection qui est congénitale.

Par contre, pour Robbins, il s'agit vraiment d'une forme acquise comme il le démontre dans son observation.

Il s'agit de l'apparition d'un syndrome infectieux chez un sujet indemne, dépassé pathologique. Il existe une susceptibilité extrême aux infections. Les localisations sinusiennes et bronchopulmonaires sont fréquentes. L'importance des troubles digestifs (diarrhée, stétorhée, entéropathie exsudative) est également noté.

Biologiquement

Le taux des immunoglobulines est aussi moins effondré que dans la maladie de Bruton.

L'anatomie pathologique

L'anatomie pathologique révèle une atrophie du tissu lymphoïde, mais souvent moins important que dans la maladie de Bruton. L'examen de la mœlle, de la rate, des ganglions périphériques ne permet pas de retrouver des plasmocytes.

La biopsie ganglionnaire montre une structure folliculaire peu apparente, parfois est notée une hyperplasie réticulaire importante responsable des adénomégalies, ailleurs on retrouve un lymphome giganto folliculaire.

Le thymus est normal, mais il est frappant de rencontrer dans 10 % des cas l'existence d'un thymone.

Il s'agit d'une atteinte fuso cellulaire. Ce thymone précède souvent de plusieurs années l'apparition du déficit humoral. La thymectomie n'a aucune action sur l'évolution du taux sérique des gammaglobulines.

Le traitement à base de gammaglobulines est purement substitutif.

DÉFICITS DISSOCIÉS EN IMMUNOGLOBULINES : DYSGAMMAGLOBULINÉMIES HYPOGAMMAGLOBULINÉMIES ATYPIQUES

L'électrophorèse avait permis à Bruton de rapporter l'origine du syndrome d'infection à répétition à une absence complète de gammaglobulines : agammaglobulinémie.

Mais très rapidement cet examen s'est trouvé insuffisant pour expliquer certains déficits plus légers en immunoglobulines.

Les progrès techniques et surtout ceux de l'immunoélectrophorèse avec ensuite le dosage des immunoglobulines ont montré qu'un taux de gammaglobuline à l'électrophorèse normal peut-être contemporain d'une anomalie des immunoglobulines (Geeder et Scheidegger, 1957). Ceci attire l'attention sur la possibilité de déficits immunitaires portant sur l'un ou deux types d'immunoglobulines, traduit à l'électrophorèse par un taux de gammaglobuline normal. Le terme de dysgammaglobulinémie fut réservée à ces déficits(336).

Ceci a ouvert des horizons nouveaux dans l'histoire des carences immunitaires ; le déficit en anticorps est partiel et électif. De tels déficits portent sur une catégorie d'anticorps, liée à un certain groupe d'immunoglobulines. Les observations parues, peuvent être classées en plusieurs catégories ou groupes selon le type d'immunoglobuline absente.

Cette classification est ici aussi schématique: commode pour l'exposition des faits, basée sur les résultats de l'immuno-électrophorèse, ne correspond pas à des entités cliniques. Tous se traduisent par un syndrome d'infections multiples, mais en règle moins sévère que dans l'agammaglobulinémie complète, du fait de l'action de l'immunoglobuline présente.

Il existe une diminution dans la fabrication d'anticorps. Mais ceci est souvent dissocié le sujet ne pouvant avoir un déficit que pour une catégorie d'anticorps : isohémagglutinine, anticorps antibactériens ou antiviraux.

Suivant le type de la carence en immunoglobulines, on peut prévoir le type d'anticorps déficient d'une manière préférentielle. Mais ceci ne peut être un cadre rigide, aucune systématisation n'est possible.

Sept types de dysgammaglobulinémie sont décrits :

type I : Déficience en Ig A et Ig M, Ig G apparemment normale
type II : Déficience en Ig G et A ; Elévation des gamma-M
type III : Déficience isolée en Ig G
type IV : Déficience isolée en Ig A
type V : Déficience isolée en Ig M
type VI :Niveaux apparemment normaux d'Ig G, Ig A, Ig M
type VII : Déficit en Ig G et Ig M, élévation des gamma-A

TYPE	Ig G	Ig A	Ig M
I	N	↘	↘
II	↘	↘	↗
III	↘	N	N
IV	N	↘	N
V	N	N	↘
VI	N	N	N
VII	↘	↗	↘

TYPE I : DÉFICIENCE EN Ig A et Ig M
Ig G APPAREMMENT NORMALE

C'est la plus ancienne décrite en 1957 par Giedron et Scheidegger.

Les autres cas publiés sont rares. (Riva et Barendum, François (149)). Certaines ne doivent pas être pris en considération ici car elles révèlent d'un simple retard dans la maturation des immunoglobulines dans la période néo-natales; ce déficit se réparant progressivement lorsque l'enfant grandit. Ceci explique que seuls les cas au-dessus de 3 ans doivent être retenus.

La symptomatologie retrouve les infections à répétition avec une prédominance pour le tube digestif et l'infection des voies respiratoires.

Les examens biologiques sont les suivants :

- la vitesse de sédimentation est normale
- l'électrophorèse peut révéler une hypogammaglobulinémie, mais parfois est normale.
- l'Immuno électrophorèse et le dosage permettent de retrouver les caractéristiques biologiques de cette affection.
- Dosage d'anticorps
  - les isohémagglutinines sont absentes du sérum ou ne sont présentes qu'en faibles quantités
  - la réponse à la vaccination TAB et à la poliomyélite est manifestement pathologique parfois dissociée pour la réponse aux antigènes H et O.

Le nombre total de plasmocytes dans les tissus hématopoïétiques et lymphoïdes est normal ou légèrement diminué.

TYPE II : DÉFICIT EN Ig G et Ig A ÉLÉVATION DES Ig M

En 1960, Israël-Asselain décrit ce syndrome caractérisé par des infections bactériennes à répétition, avec une carence partielle en immunoglobulines.

Depuis plusieurs observations ont été publiées (335).

Clinique

Début précoce au cours du deuxième semestre de la vie ou alors des premières années.

La symptomatologie est dominée par la répétition d'infections.

- L'agent causal est représenté par des bactéries ou des champignons. Les germes retrouvés sont surtout des Gram positif : staphylocoque, pneumocoque.

Les Gram négatif peuvent être également responsables. Les mycoses sont fréquentes ainsi que la présence du pneumocystis carinii.

L'atteinte virale, au contraire, se déroule normalement.

- Les localisations sont multiples : sphère O. R. L. et broncho-pulmonaire surtout, mais aussi au niveau du tube digestif entrainant des épisodes de diarrhée fébrile, avec au maximum un syndrome de malabsorption.

L'examen est pauvre, on ne retrouve que les témoins de l'infection. Il peut exister d'une manière tardive hypertrophie de la rate et des ganglions, liée semble-t-il à une hyperplasie réactionnelle des cellules réticulaires.

Biologie

L'hémogramme révèle des taux variables des polynucléaires : si le plus souvent, ils sont élevés au cours des épisodes infectieux, ils peuvent être normaux ou encore abaissés.

Étude des immunoglobulines

L'électrophorèse montre une diminution souvent importante du taux des gammaglobulines, mais parfois, elle est normale.

L'immunoélectrophorèse et le dosage objectivent la baisse et l'absence de deux types d'Immunoglobulines Ig A et Ig G.

Les Ig M, au contraire, sont retrouvés très augmentés. Ces taux d'Ig M sont variables suivant les observations :

- 3 fois le taux normal (202)
- 6 fois le taux normal (Gleich)
- 8 fois le taux normal (Huntley)
  15 fois le taux normal (Barth (31))

Ainsi s'explique que l'augmentation très importante de l'Ig M par exemple à 15 gr compense à l'électrophorèse la baisse des autres types d'immunoglobulines. Seule l'immunoélectrophorèse permet de déceler la carence.

Il est important de souligner que les Ig M retrouvés en quantité abondante ne possèdent pas les propriétés d'une paraprotéine.

Ces paraprotéines ne sont constituées que d'un type de chaine légère Kappa ou λ alors que les immunoglobulines normales contiennent dans une certaine proportion les deux types Kappa et Lambda.

Cette paraprotéine Ig M soit Kappa soit Lambda se trouve dans la maladie de Waldesntrom où il peut être noté un déficit en anticorps portant sur les autres immunoglobulines Ig G et Ig A.

Ici les Ig M contiennent des chaines légères Kappa et Lambda.

Dosage des anticorps

La carence est variable suivant le type d'anticorps :

- AC naturels sont à des taux normaux ou élevés, car supportés par les IgM
- Ac de Forsman et les AC antityphiques sont normaux étant eux aussi des Ig M
- les antistreptolysines, les AC antipneumocoques sont retrouvés à des taux très bas.
- après vaccination, il n'y a pas production d'anticorps :
  - antipoliomyélitiques
  - antitétaniques
  - antidiphtériques.

L'exploration de l'immunité cellulaire est le plus souvent normale, cependant, une observation fut publiée, évoluant vers la constitution d'une lymphocytophtisie (63, 80)

Anatomie pathologique

. Tous les intermédiaires existent entre l'aplasie du tissu lymphoïde avec même parfois atteinte thymique et la présence de lignée lymphocytaire d'aspect normal.

. Diminution du nombre de plasmocyte, ailleurs normal. Lorsque les plasmocytes sont présents, les études en immunofluorescence prouvent que ceux-ci synthétisent des Ig M. Au contraire aucune image d'immunofluorescence n'est observée les sérums utilisés anti Ig A ou anti Ig G.

Physiopathogénie

Le malade est capable de synthétiser exclusivement les Ig M, compense le déficit en Ig A et Ig G par une hyperproduction de la seule d'Ig qu'il peut fabriquer les Ig M.

Barth a montré que les injections thérapeutiques de gammaglobulines provoquaient la baisse des Ig M donc diminution de sa synthése. Une sorte d'équilibre entre les Ig G-Ig A et Ig M se produit. Un processus d'autorégulation de la synthèse des chaines de type "feed back" parait aussi vraisemblable.

Génétique

Le mode de transmission n'est pas déterminé avec précision. Elle touche indifféremment les filles ou les garçons.

Le caractère familial n'est pas toujours retrouvé.

TYPE III : ABSENCE ISOLÉE EN Ig G

En 1964, Caramia et Benati publient le cas d'un enfant de 3 ans très sensible aux infections, ayant une absence complète de gammaglobuline à l'électrophorèse, alors que l'immunoélectrophorèse montre la présence d'Ig A et d'Ig M à un taux normal.

Les isohémagglutinines sont présentes à un taux normal. L'apparition d'AC après vaccination antidiphtérique et antitétanique ne se fait pas. Dans la moëlle osseuse il y a unnombre élevé de lymphocytes.

TYPE IV : ABSENCE ISOLÉE EN Ig A GLOBULINE

● Décrit pour la première fois par West en 1962, chez 13 enfants, aussi bien filles que garçons. Les manifestations cliniques semblaient sans aucun lien avec le déficit immunologique puisque 5 présentaient un retard psychomoteur, 2 une malabsorption intestinale, 5 des épisodes d'infections bénignes et de la fièvre de cause inconnue, enfin, l'un d'eux, syndrome ressemblant au lupus érythemateux.

Cinq de ces malades avaient des manifestations allergiques. Dans 8 de ces cas, le taux extrêmement bas, confinait pratiquement à l'absence totale d'Ig A .

● Hobbs (214) découvre sur 11 000 malades 24 sujets présentant un déficit en Ig A. Il semble que ce déficit est relativement fréquent si on le recherche systématiquement. En effet, il faut se rappeler qu'une électrophorèse peut se retrouver normale pour les gamma-Globulines dans les dysgammaglobulinémies; dans un déficit isolé d'un type d'immunoglobuline.

Ce déficit en Ig A se voit chez une personne sur 500 et peut être associé à une ataxie télangiectasie. Cette fréquence avait déjà été trouvée par Bachman : 10 malades sur 7 000 témoins. Elle semble donc deux fois plus importante que celle des sévères hypogammaglobulinémies (25).

● Beaucoup d'autres cas furent reportés, mais il sont en règle très brefs sur la description clinique et les explorations immunologiques. Très souvent, il n'y a pas de différence entre un taux Ig A bas ou non détectable. Beaucoup d'observations n'indiquent pas la limite la plus basse de détection par exemple 0, 5 mg pour 100, et souvent il s'agit d'un taux bas et non nul tel que 20 à 40 mg pour 100.

Les études récentes démontrent des anomalies chromosomiques en particulier sur le 18, dans plusieurs cas de déficit en Ig A.

La symptomatologie d'un tel déficit est très variable et a pu être divisée en plusieurs sous-groupes :

type IV O sans aucun symptome
type IV A associé à l'ataxie télangiectasie
type IV C associé à une élévation des Ig M et à une anémie hémolytique.
type IV B avec autres symptomes.

Il est nécessaire pour comprendre un tel déficit de se rappeler le rôle de l'Ig A dans l'immunité locale et donc de la susceptibilité aux infections dans un tel déficit en particulier au niveau salive (Tomasi), sécrétions nasales (Bellanti) :

- digestives
- tracheobronchique

TYPE IV O : sans signe clinique.

Bien qu'un tel déficit soit rapporté commun parmi une population en bonne santé, seulement 2 cas de Rockey (1964) sont réellement qualifiés. Bachman (1965) ne décrit pas l'état clinique de ces 10 malades. Hobbs (1968) rapporte seulement 1 malade sur 24 en excellente santé sans aucun signe clinique. Les 23 autres présentaient des troubles divers.

- hémorragie, asthme, malabsorption, lupus, infections multiples.

Ceci est indiqué pour les 13 malades de West (1962) et les 9 de Levin (1963).

Souvent cités comme normaux, mais ils présentent tout en fait des symptomes divers, de même que les 11 malades de Claman (1966). Ils étaient considérés comme normaux car ne présentant pas de signe de carence en anticorps.

Des contrôles immunoélectrophorétiques à plusieurs mois d'intervalle jusqu'à 3 ans montraient la persistance de l'anomalie constatée. Il ne s'agissait donc pas d'une absence transitoire mais d'un déficit stable et permanent.

TYPE IV A

Le déficit en Ig A est retrouvé chez 80 % des malades présentant une ataxie télangiectasie (314).

Un tel déficit explique la fréquence des infections des sinus et pulmonaires dans une telle maladie.

Stobo et Tomasi en 1965, Thompson en 1970, montrent que dans la salive de ces malades présentant un tel déficit, l'Ig A n'est pas détectable, mais l'Ig M 19S est retrouvée présente. La qualité de cette Ig M reste à être établie.

La coïncidence d'un déficit en Ig A et l'ataxie télangiectasie n'est pas complète (20 % ont un niveau apparemment normal d'Ig A). Ceci suggère qu'il ne s'agit pas de l'atteinte unique d'un gène mais plutôt de 2 gènes très étroitement unis.

D'autres déficits du système nerveux central peuvent être associés à un déficit en Ig A (West, Levin).

TYPE IV C

Associe avec une élévation d'Ig M et à une anémie hémolytique. Williams et Hobbs rapportent des malades présentant des infections respiratoires, mais aussi une splénomégalie et des adénopathies.

Les signes d'hypersplénisme (anémie hémolytique, neutropénie, thrombopénie, hémorragie), ne sont pas surprenants, dominant le tableau clinique.

D'autres cas d'association avec une anémie hémolytique ont été rapportées (Hinz et Goyer, 1963) de même qu'avec une thrombopénie (Clamau 1966) ou encore avec une hémosidérose pulmonaire idiopathique : 1 cas de Levin, 1963
1 cas de Krieger et Brough, 1967.

Hobbs 1967, avait rendu responsable l'augmentation du taux d'Ig M mais ceci n'a pas été confirmé. L'élévation d'Ig M reste encore de valeur diagnostic important : ceci suggère un effet compensateur du niveau bas d'Ig A, constaté initialement. Il ne s'agissait donc pas d'une absence transitoire mais d'un déficit stable et permanent.

TYPE IV B associent les autres symptomes.

- Le plus fréquent étant les infections récidivantes, particulièrement respiratoires :
  - West 5 sur 23 enfants
  - Levin 1963, 1 malade avait une aspergillose sino faciale ;
  - François 1965, rapporte un cas d'unenfantde 7 ans présentant des pneumopathies et des infections ORL multiples ayant débuté à l'âge de 1 an. La propension aux infections existait pour les affections bactériennes, mais aussi pour certains virus (varicelle maligne, rougeole grave, zoni à 2 reprises, hépatite infectieuse, syndrome de Guillain Barré.)

Le taux des anticorps naturels étaient nuls ou seulement en faible quantité. La réponse à la vaccination TAB et antipoliomyélitique est très faible ou nulle. Les auteurs ne retrouvèrent pas de plasmocytes sur le myélogramme.

Ces infections à répétition semblent moins graves que dans les déficits plus complets tels que la maladie de Bruton.

- Deux malades de Hobbs (214-215) sont morts de varicelle hémorragique ; ils comportaient tous les deux un long passé infectieux. Beaucoup d'anticorps viraux semblent portés par les Ig A. Hobbs soulève l'hypothèse que l'Ig A aurait un rôle protecteur sur les plaquettes car 6 sur 24 malades présentaient une trhombopénie.

- Crabbe et Heremans (108) décrivent 5 malades avec un déficit isolé en Ig A et présentant une stéatorrhée.

Les épisodes diarrhéiques sont fréquents (Claman, 2 cas; West, 2 cas).

- Plusieurs cas d'affections autoimmunesont été décrits :
  arthrite rhumatoïde
  lupus érythemateux
  anémie hémolytique.

L'examen anatomopathologique révèle :

Une diminution des follicules lymphoïdes et des centres germinatifs qui semblent moins actifs que normalement, en dépit de la présence fréquente de cellules plasmocytaires typiques dans les sinus. Les follicules semblent très souvent quiescents malgré les multiples infections.

En contraste, il existe une hyperplasie de la région périracorticale du ganglion ; les éléments du système réticulaire sont très importants, parfois appelés ainsi cellules malignes, ceci pouvant être justifiable depuis que les hyperplasies prolongées sont capables d'augmenter la fréquence des mutations néoplasiques.

Il semble exister ainsi une augmentation des défenses cellulaires pour compenser le déficit humoral.

L'état d'hypersplénisme n'est pas surprenant, pour Prasad en 1957, il s'agit d'une complication de l'hypogammaglobulinémie où les réactions cellulaires immunitaires sont capables d'agir et même de surcompenser. Lors de ces hypersplénisme, il est parfois nécessaire de pratiquer une splénectomie, tout en connaissant les risques.

Le traitement

Il serait souhaitable de posséder des gammaglobulines commerciales spécifiques Ig A. Or ceci n'est pas le cas actuellement. Il serait alors nécessaire de pratiquer des injections tous les 6 jours étant donné la courte durée de demie-vie.

Cette thérapeutique Ig A pure peut être remplacée plus facilement par la transfusion d'un litre de plasma total frais, toutes les semaines lorsque la symptomatologie est sévère et nécessite un tel traitement.

HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE TRANSITOIRE DU NOURRISSON

Pendant les premiers mois de leur vie, les nourrissons ont un taux de gammaglobulines inférieur à ceux de l'adulte.

Les études de la variation des différentes classes des Immunoglobulines sont à l'heure actuelle, bien connues. De multiples auteurs se sont attachés à déterminer les variations physiologiques des 3 classes d'Ig en fonction de l'âge. Ces différents résultats sont étudiés avec l'immunoélectrophorèse au chapitre des moyens d'exploration et lors de la discussion de nos observations.

Il existe, entre l'âge de 2 à 6 mois, une hypogammaglobulinémie dite physiologique correspondant au moment où :

- les Ig d'origine maternelle, ayant traversé le placenta, sont progressivement catabolisées, leur taux décroit régulièrement, pour devenir nul.
- le nourrisson commence à synthétiser ses propres immunoglobulines mais à un taux encore insuffisant. Les Ig M sont les plus vite synthétisées, les Ig A sont les plus tardives.

Ainsi le nourrisson pendant sa première année, possède un état de carence immunitaire qui est physiologique.

Lorsque cette hypogammaglobulinémie se prolonge jusqu'à 9 à 12 mois, elle peut être responsable d'une susceptibilité aux infections, surtout aux Gram positifs, et l'on rentre dans le domaine du pathologique.

Ceci correspond à un retard de maturation du système immunitaire. Cet état survient avec une fréquence égale chez les filles et les garçons.

Rosen et Janeway (332) ont suggéré qu'il s'agissait d'une isoimmunisation maternelle.

La distinction chez le nourrisson avec les carences congénitales est très difficiles à établir : Ce n'est qu'ultérieurement qu'on peut la faire. Cependant, les dosages répétés d'immunoglobulines chez de tels patients, ont permis de faire ressortir certains traits ;

- l'absence de révélation de la fraction Ig M au-delà du 6e mois représente un élément d'orientation valable vers l'agammaglobulinémie congénitale.

Soothill (32) étudie les courbes de 3 classes de nouveau-nés : celle des hypogammaglobulinémie transitoire, celle des hypogammaglobulinémie sévère, celle des normaux.

- Dans les hypogammaglobulinémies sévères, la première anomalie à être détectée est celle des Ig M. Certains auront une déficience ensuite en Ig G avec Ig M.

- Dans les hypogammaglobulinémies transitoires :

De tels patients pouvant atteindre un développement immunologique normal, il est souhaitable un diagnostic précoce et un traitement pour éviter des dommages irréversibles.

Il est probable que la synthèse des Ig G du nourrisson soit freinée, et masquée durant les premières semaines, de la vie par l'Ig G maternel.

Soothill (362) évoque cette hypogammaglobulinémie transitoire comme une manifestation d'hétérozygote d'un phénomène autosomal récessif.

Ces hypogammaglobulinémies transitoires sont d'une fréquence extrême. Sa survenue chez beaucoup de nourrissons en fait presque une banalité en pédiatrie. Ce déficit est parfois isolé, mais le plus souvent, s'intègre dans un tableau plus complexe de carences multiples : rachitisme, déficit en vitamine C, déficit martial avec anémie.

Lorsque ce déficit entraine de graves infections à répétition, il faut traiter ces nourrissons par des injections de gammaglobulines toutes les 3 semaines pendant plusieurs mois, jusqu'au moment où leur propre synthèse de gammaglobulines est suffisante.

Dans les cas moins graves, le problème est plus complexe. Doit-on traiter toutes les hypogammaglobulines du nourrisson ? Tout d'abord, il faut comparer les taux du malade et celle des nourrissons normaux du même âge pour s'assurer que celui-ci est franchement pathologique. Si ce taux est très bas, s'il n'existe pas d'infections à répétition, l'injection de gammaglobulines peut être sujet à des discussions :

- D'une part, on peut se demander si l'injection de gammaglobulines ne peut pas entrainer d'anticorps antigammaglobulines et empêcher donc l'action de cette thérapeutique.

- D'autre part, ces gammaglobulines thérapeutiques peuvent inhiber la propre synthèse de l'enfant, depuis que l'on sait que le transfert passif d'anticorps dans certaines situations expérimentales provoque un déficit dans la production d'anticorps par un mécanisme de Feed back

MALADIES TOUCHANT DE FACON SYMÉTRIQUE L'IMMUNITÉ HUMORALE ET CELLULAIRE

Elles correspondent à l'absence du système burso dépendant responsable de la formation des anticorps et des plasmocytes, associé à l'absence du système thymo dépendant, responsable des phénomènes d'hypersensibilité retardée.

Ce sont des syndromes très graves car aucun type d'immunité existe. L'atteinte de la cellule souche, à un niveau prethymique semble en cause.

Trois types d'affection sont décrits :

- Lymphocytophtisie
- Maladie de Gitlin
- Dysgénésie réticulaire.

Ils sont résumés sur la figure n° 12

A - LYMPHOCYTOPHTISIE : ATHYMOLYMPHOPLASIE

Elle est caractérisée par un déficit total des défenses immunitaires aussi bien cellulaire que humorale.

Il en résulte que c'est la forme la plus redoutable parmi les déficits immunitaires

– par la répétition et la sévérité des infections entrainant rapidement une altération de l'état général et des complications ;
– par la résistance aux diverses thérapeutiques.

Historique

Cela permet de comprendre les diverses étapes d'approche de cette affection et les diverses dénominations qui lui furent attribuées successivement.

1ère étape clinique

C'est d'abord les pédiatres suisses, Glanzman et Riniker (174) en 1950, qui décrivirent 2 malades présentant un syndrome infectieux récidivant, possédant une atrophie de tout leur système lymphoïde avec lymphopénie. Ils dénomment ce syndrome : lymphocytophtisie essentielle.

La découverte de l'agammaglobulinémie, 2ème signe essentiel de la maladie n'est faite qu'en 1958 par Tobler et Cottier. En 1961, les suisses Hitzig et Willi (208) publient certaines observations identiques, en soulignant le caractère familial, l'atteinte des organes lymphoïdes, l'absence d'immunoglobulines.

Cette affection fut alors dénommée l'agammaglobulinémie type suisse pour l'opposer à l'agammaglobulinémie acquise congénitale type Bruton.

2ème étape immunologique

A côté des publications cliniques, les chercheurs de l'école de Good, Waksman, Miller se penchaient sur le problème du rôle du thymus en immunologie. Les expériences portent sur les résultats constatés après thypectomie ou bursectomie chez les animaux nouveaux-nés.

La thymectomie néonatale entraine une maladie cachectisante "rabougrissante", la runt disease, une grande vulnérabilité aux infections, une hypoplasie lymphoïde et une grande carence immunitaire, une diarrhée chronique

En 1962, Rosen, Dameskek, Kong ont montré que cette affection correspondait à une aplasie ou une hypoplasie sévère du thymus, retrouvant la même symptomatologie que le thymectomie néonatale.

Les synonymes sont nombreux et tous prêtent à discussion.

- "Alymphocytose", Donohue, 1953
- "Dysgenesie lymphoplasmocytaire héréditaire'
- "Aplasie lymphoplasmocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogammaglobulinémie".
- "Carence immunitaire de type suisse'
- "Hypoplasie héréditare du thymus' (Nezeloff) en fait ce terme ne le différencie pas de l'alymphocytose pure, de l'ataxie télangiectasie, de l'aleucie congénitale.

3ème étape thérapeutique

Essai de thérapeutique par des greffes ou des cellules thymiques avec restitution d'une compétence immunologique. (21, 22, 239, 218)

Clinique

Le début est très précoce, dès les premiers mois, contrastant avec l'apparition plus tardive dans l'agammaglobulinémie simple. Au cours des premières semaines, cependant, il n'existe aucun syndrome infectieux constituant un intervalle libre très court.

— La diarrhée est souvent le premier signe à apparaitre. Elle est récidivante, chronique, rebelle à toute thérapeutique. Elle entraine volontiers un syndrome de malabsorption, mais ceci peut se voir aussi dans les déficits isolés en immunoglobulines. Ici cette diarrhée est perpetuelle, rattachée à l'absence de défense locale, disparition de l'immunité intestinale, aussi bien cellulaire (lymphocyte, plasmocyte), qu'humorale.

Des vomissements, une anorexie sont notés , augmentant l'état de dénutrition.

— Le syndrome infectieux : au début la symptomatologie est banale : otites, rhinopharyngite, bronchites. Mais la répéittion, la persistance en font toute la gravité, entrainant rapidement une dégradation de l'état général. La protéinose alvéolaire maladie exceptionnelle est décrite dans 8 à 10 observations.

Plusieurs observations de pneumopathie à ' pneumocystis carinii" sont publiées En règle, les germes responsables sont variés. La présence de bronchopneumopathie associée à un syndrome digestif fait évoquer la mucoviscidose.

La fièvre est permanente ou irrégulière mais est retrouvée dans tous les cas.

L'hypoplasie du système lymphoïde est surprenante chez ces enfants présentant des infections à répétition. Les amygdales, les végétations adenoïdes sont absentes. Il n'existe aucune adénopathie, on ne retrouve pas d'hépatosplénomégalie.

- Les éruptions morbilliformes apparaissent tardivement. Il s'agit d'exanthèmes de type urticarien , dont l'origine allergique fut invoquée. Les injections de gammaglobulines ont pu être incriminées, entrainant une réaction entre les antigènes du malade et les anticorps injectés avec libération d'histamine. Ces exanthemes ont pu apparaitre cependant spontanément.

- Les Candidoses sont fréquentes : muguet buccal très intense, généralisé extensif (Valdimarsson, Hobbs). Les antifungiques classiques restent souvent sans effet (417)

- Très rapidemnt apparait un arrêt de la croissance. Les vaccinations par des vaccins vivants entrainent un tableau catastrophique évoluant rapidement vers la mort.

Ceci a été bien décrit pour le BCG. Les accidents mortels du BCG sont liés à une atteinte de l'immunité cellulaire et n'est pas imputable au déficit en immunoglobulines. C'est Veslot et Nezeloff (412) qui ont mis l'accent sur ce fait, ainsi que Matsanioti (268)

Il en est de même de la vaccine (Allibone (11)).

Il existe une véritable dessimination du virus. La radio pulmonaire ne montre pas l'ombre thymique même apres insufflation dans le médiastin. L'évolution se fait rapidement vers l'âge de 1 à 2 ans, vers la mort dans un tableau d'infection d'atteinte sévère de l'état général et de troubles digestifs.

Biologie

A - Il existe une atteinte importante de l'Immunité cellulaire

1. Le taux des lymphocytes dans le sang périphérique est très diminué. Il est important de dénombrer le chiffre absolu des lymphocytes et non le pourcentage. A cet âge là, les enfants possèdent une lymphocytose physiologique, située aux environs de 4 000.

Dans cette affection, il est inférieur à 3 000 et souvent aux environs de 1 000. Cette lymphopénie est d'un niveau variable, et s'accentue au fur et à mesure de l'évolution. Au début, le chiffre des lymphocytes peut être subnormal et la diminution n'apparaitra que plus tardivement. Ainsi le diagnostic ne peut être reputé sur la présence d'un taux normal de lymphocytes. Il est nécessaire d'en dresser une courbe.

Certains auteurs ont décrit des observations qui pendant toute leur évolution ne présentaient pas une lymphopénie, alors que le tableau clinique était typique. Pour Cassers ceci s'explique par la non homogénéité de la population lymphocytaire.

2. Les tests de transformation lymphoblastique à la phytohémagglutine ont confirmé l'atteinte fonctionnelle des lymphocytes. Ceux-ci présentent un taux très bas de transformation (Schaller, Hitzig, Meuwissen et Bach, 1968).

La réponse lymphocytaire est sous la dépendance de l'intégrité du thymus.

3. Le myélogramme révèle l'absence de plasmocyte ainsi qu'une diminution très importante de la lignée lymphocytaire.

4. L'hypersensibilité retardée est très perturbée. Les intradermoréactions à la tuberculine, la candidine restent négatives en dépit d'atteintes cliniques telle que muguet généralisé ou bécégite.

Le 24 dinitro chlorobenzène ne permet pas de sensibiliser ces sujets.

5. Le rejet d'homogreffe cutanée se fait mal ou est absent. Il peut y avoir une véritable tolérance indéfinie.

6. Les études biopsiques confirment l'atteinte cellulaire lymphocytaire.

B - L'atteinte de l'Immunité humorale complète le déficit cellulaire :

- l'électrophorèse révele une hypo ou une agammaglobulinemie ;
- l'immunoélectrophorèse montre l'absence de traits de précipitation des différentes immunoglobulines. Les dosages confirme l'absence totale ou la très forte diminution des Ig G, Ig A et Ig M.

Cette agammaglobulinémie n'est totale qu'après le 4e mois lorsque les Ig G maternelles ont disparu.

Le dosage des taux d'anticorps circulants est dépendant de celui des immunoglobulines.

Après des stimulations antigéniques ou après vaccinations, le taux des anticorps reste bas. Les anticorps naturels tels que les isohémagglutinines sont absents.

C - Les autres altérations rencontrées peuvent être notées au niveau de la formule et numération sanguine.

- anémie grave (Haworth, 1967)
- pancytopénie terminale (Hitzig, 1950, Hathway 1966)
- thrombopénie (Gitlin)

Pour Gerwinz, il y aurait une baisse de l'activité properdine, alors qu'elle serait normale dans la maladie de Bruton.

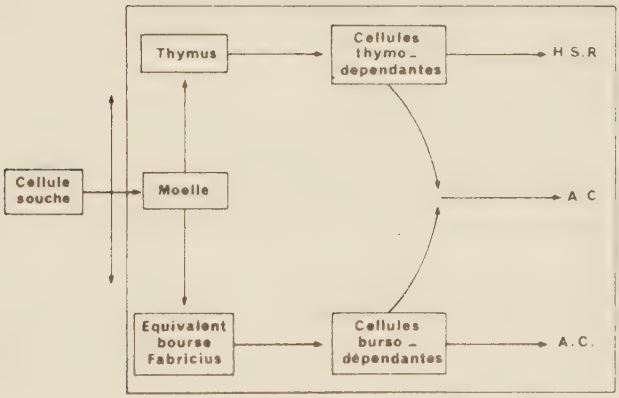


Fig. 12

Les carences préthymiques.

Anatomie pathologique

Les lésions sont frappantes : l'ensemble du tissu lymphoïde est aplasique. Ceci n'est observé grâce à des biopsies ou lors de constatations nécrosiques.

● Le thymus est très petit, minuscule, pèse environ 1 gr. L'aspect est vestigial rudimentaire, constitué d'un stroma primitif lymphocytes thymiques; les corpuscules de Hassal sont absents. La couronne lymphocytaire corticale est pratiquement absente. "Cet axe médullaire est occupé par des longues cellules à limites cytoplasmiques peu précises, d'aspect epitheloïde, disposées autour d'un réseau capillaire particulièrement riche"(Nézeloff). Ces cellules polyédriques possèdent un gros pigment brunatre PAS positif

● Les ganglions sont atrophiques,très petits ou absents, difficiles à retrouver par une biopsie. On retrouve une pauvreté lymphocytaire et l'absence de plasmocytes, l'envahissement de la trame par des cellules réticulaires.

La médullaire reste bien différenciée de la corticale. Il n'y a pas de structure folliculaire. L'appendice, le tissu lymphoïde du tractus digestif est aplasique de même qu'au niveau de la rate. La rate conserve plus longtemps, dans la pulpe blanche, des cellules lymphocytaires.

L'absence de lymphocyte est assez symptomatique et ne peut être imputable au jeune âge de ces enfants : en effet, dès la naissance, les lymphocytes sont bien constitués; les plasmocytes apparaissant vers l'âge de 3 mois.

Génétique

Elle peut toucher les deux sexes ;

Elle présente un caractère familial ;

Elle obéit aux lois de l'hérédité récessive autosomique. Certaines observations cependant révèlent un mode de transmission recessif lié au sexe et ne frappent que les garçons.

Physiopathologie

Le déficit immunitaire réalisé est global à la fois cellulaire et humoral.

D'après Good il existe parmi les défenses immunitaires deux systèmes :

- cellulaire thymodépendante
- humorale bursodépendante, bien démontrées par les expériences de thymectomie isolée ou de bursectomie. Il existe l'équivalent de la runt disease observée chez les animaux apres bursectomie.

Il semble ici que le trouble pathogénique se situe en amont du thymus et de la bourse de Fabricius. Il s'agit de l'atteinte de cellule souche, la plus haute située dans la hiérarchie. Cette cellule souche qui colonise la moelle osseuse, se multiplie, puis va essaimer d'une part vers le thymus, d'autre part vers l'équivalent de la bourse de Fabricius.

Ainsi, l'aplasie thymique qui n'apparait que comme secondaire à l'atteinte de la cellule souche, n'est plus le primum movens de tous les troubles constatés.

Formes associées

- Troubles associés à type de nanisme et de dysplasie ectodermique.
- Mc Kussick et Gram décrivent les premiers un tel déficit associé à des troubles squelettiques similaires à l'achondroplasie. Ils pensent que l'association est fortuite
- Davis pense que ceci est basé sur une association génétique et pas simplement sur la chance.
- Gatti, 1969, décrit la même association, indique la transmission autosomique récessive, suggère une association de base entre :

la peau
l'os
le développement immunologique.

Traitement

Il tend à donner à ces malades le précurseur des cellules immunologiquement compétentes, leur environnement d'induction, et leur expression périphérique.

Tout espoir de restorer la capacité immunologique fut déçu pendant très longtemps :

Rosen, 1962 (331)
Gitlin et Craig, 1962 (173)
Allibone, 1964 (11)
Hitzig, 1965, Rosen 1965 (207)
Marboe, 1966
Miller, 1967

Les injections de gammaglobulines ne modifient pas l'évolution, de même que les antibiotiques ou les antifungiques

. Du fait de l'incrimination très importante de l'aplasie thymique dans l'évolution, et se basant sur les expériences, des greffes thymiques furent tentées alors que chez le souriceau nouveau-né thymectomisé la greffe thymique dans la période néonatale entraine l'installation de la runt disease.

Les essais de greffe thymique chez le nourrisson furent voués l'échec. On a voulu alors incriminer la date de la greffe qui se faisait très tardivement vers le 6ème mois. En effet, pour que la greffe thymique entraine une amélioration immunologique il faut que l'aplasie lymphoïde ou la maladie cachectisante ne soit pas encore réalisée.

Cependant, les greffes thymiques, effectuées dans la période néonatale, furent là aussi un échec chez des enfants ayant un lourd passé familial. En fait, l'aplasie thymique apparait très précocément pendant la vie fœtale : 2-3ème mois de la vie embryonnaire. L'aplasie lymphoïde est déjà réalisée à la naissance.

. Hong et Good traitent un enfant de 8 mois présentant une telle affection par des cellules du sang maternel du thymus fœtal, du foie. Elles furent injectées par voie péritonale (218).

Peu de jours après, les globules blancs s'élèvent ainsi que le taux des lymphocytes ; une greffe de peau jusque la bien tolérée fut rejetée : la candidise disparait ; les plasmocytes apparaissent dans la moelle osseuse. Une réaction "graft-versus host" apparut et le sujet décéda (22, 47).

Tous les malades mouraient d'infection ou d'une réaction de greffe contre l'hôte, sauf un (Gatti, 1968).

. Koning et Merwissen (1969) en pratiquant une transplantation medullaire ont eu les premiers véritables succès (239)

Koning transplante chez un garçon de 5 mois un thymus fœtal et des cellules médullaires provenant de sa Sœur. Il est nécessaire de sélectionner avec précision l'histocompatibilité des leucocytes en déterminant les locus HLA. Pour reconstituer la capacité immunologique, la transplantation de mœlle d'adulte comme source de précurseur de cellule lymphoïde semble être une approche très interessante.

La voie péritoneale semble diminuer le nombre effectif de cellules par un facteur inconnu.

Le taux des Ig augmente rapidement au niveau de toutes les classes, mais aussi il y a une élévation de Ig A sécrétoire. Il se développe une paraprotéine Ig G L et Ig A K (déjà notée par Harboe, 1966), qui ne reflète pas une affection maligne du système lympho réticulaire. Le sujet forme un seul type de chaines légères Kappa ou Lambda après transplantation.

Les lymphocytes augmentent rapidement dans le sang périphérique.

Dans cette observation, le role du transplant thymique peut être discuté. Joue-t-il un rôle dans le succès ? Ceci est peu probable du fait de l'observation de Gatti (1968).

Les réactions du type greffé contre l'hôte "maladies secondaires", provoquées par les lymphocytes étrangers du donneur, sont très fréquentes, tantôt très importantes, ailleurs atténuées, parfois difficiles à diagnostiquer car la sympto matologie se rapproche de la maladie primitive : fièvre, vomissement, hépatomégalie, splénomégalie, anémie hémolytique, éosinophilie

Les transfusions de sang doivent être évitées chez ces enfants pour éviter le chimerisme qui pourrait se constituer. La nécessité de trouver un donneur absolument histocompatible dans le système HLA est à souligner et explique les succès des transplantations actuelles.

Lorsqu'un enfant est né dans une famille dont plusieurs membres sont touchés par la lymphocytophtisie, il importe d'en faire le diagnostic précoce en vue d'entreprendre un traitement le plus rapidement possible

Les arguments en faveur sont représentés :

- par l'absence de fabrication des Ig M (qui chez le nourrisson normal apparaissent les premières) ;
- par une image d'aplasie thymique à la radiographie ;
- par une lymphopénie (mais un taux de lymphocyte normal n'exclut au début la maladie).

Dans ces cas-là, le malade est mis à l'abri de tous germes, dans des unités de soins stériles, pour éviter toute infection et permettre le temps de la greffe.

B. LE SYNDROME DE GITLIN : DÉFICIT IMMUNOLOGIQUE LYMPHOPÉNIQUE PRIMAIRE

Il réalise une forme atténuée de la lymphocytophtisie.

Un syndrome infectieux à répétition est noté entrainant rapidement la mort. Le déficit immunologique est à la fois cellulaire et humoral. Le thymus est hypoplasique, pauvre en lymphocytes et en corpuscules de Hassal.

C. DYSGÉNÉSIE RÉTICULAIRE : ALEUCIE CONGÉNITALE

Décrit en 1959, par de Vall et Seynhaeve, il s'agit d'une aplasie médullaire, (repris en 1964, par Gitlin et Craig), congénitale touchant la série de polynucléaires et des lymphocytes. C'est une affection rare, héréditaire.

La mort est extrêment rapide par infections, en quelques jours souvent, une absence complète de leucocytes au niveau du sang périphérique, (d'où la terme aleucie).

- Il existe une lymphocytose et agranulocytose, avec la présence d'un chiffre normal de plaquettes et de globules rouges.
- Le myélogramme retrouve une absence complete des cellules de la lignée lymphocytaire et granuleuse : la présence de la lignée érythroblastique, mégacaryocytaire, hémocytoblaste à un taux normal.
- Le thymus est hypoplasique mais comporte des cellules épitheliales, il est exempt de lymphocytes ainsi que la rate.
- Le déficit immunitaire est mixte humoral et cellulaire.
- Il s'agit tout comme dans la lymphocytophtisie, de l'atteinte de la cellule souche, réticulaire (d'ou le terme de dysgénésie réticulaire)' à un niveau très élevé, avant sa différenciation vers la lignée lymphocytaire ou granuleuse.

CHAPITRE III

LES MOYENS D'EXPLORATION

De multiples examens de laboratoire peuvent être utilisés pour explorer les déficits en immunoglobulines. Il s'agit essentiellement de l'exploration de *l'Immunité humorale.* Outre les examens standards devenus classiques:

- électrophorèse ;
- immunoélectrophorèse ;
- dosage des immunoglobulines.

Il nous parut très interessant de pratiquer des dosages plus précis, c'est-à-dire ceux des différentes sous-classes des Ig G, soit les chaines, γG_1, γG_2, γG_3, γG_4 et ceci grâce à des sérums immuns anti γ_1, γ_2, γ_3, γ_4, mais aussi grâce aux marqueurs génétiques Gm.

- des dosages très variés de multiples anticorps, soit naturels, soit secondaires à une immunisation provoquée par une vaccination ou une maladie.

Si le plus souvent, il n'existe qu'une atteinte des immunoglobulines, il nous a paru utile d'étudier cependant les réponses de *l'immunité cellulaire.* En effet, des études très récentes ont révélé parfois l'atteinte très légère de cette immunité cellulaire, car la différence entre l'atteinte de ces 2 types d'immunité est souvent trop schématique, dans la carence de l'une d'elles, les travaux très précis montrent parfois un très léger déficit de l'autre type.

L'analyse complète des groupages érythrocytaires, sériques, leucocytoplaquettaires de chaque membre de la famille nous parait indispensable pour constituer un arbre généalogique précis t et envisager les transmissions génétiques.

Enfin l'enquête familiale sur le plan humoral ou cellulaire est capitale pour déterminer un trouble de l'immunité chez un ou plusieurs membres de la famille qui cliniquement aurait pu passer inaperçu.

A - IMMUNITÉ HUMORALE

Son étude comporte 2 chapitres : tout d'abord, celui des immunoglobulines, puis celui des anticorps portés par ces immunoglobulines.

ÉTUDE DES IMMUNOGLOBULINES

Elle comporte l'électrophorèse, l'Immunoélectrophorèse, le Dosage et le titrage des chaines γ G.

1 - ÉLECTROPHORESE

C'est une technique basée sur la migration des molécules protéiques sous l'effet d'un champ électrique.

En pH légèrement alcalin, les protéines plasmatiques sont chargées négativement et se déplacent vers l'anode à des vitesses variables, en rapport avec leur point isoélectrique.

Plusieurs techniques peuvent être utilisées :

- *L'électrophorèse sur papier :*

La bande de papier filtre est imbibée de tampon barbital et placée dans une cuve en matière plastique. Une quantité minime de sérum (10 mm^3) est placée à l'une des extrémités ; le courant est appliqué aux 2 extrémités pendant 5 à 10 heures.

Cet examen est effectué suivant la technique de Grasman et Hanig. Après séchage et fixation, les bandes sont révélées par le noir amide qui se fixe électivement sur les protéines.

L'étape qui prête le plus à la discussion est celle de l'interprétation du proteinogramme. La lecture de la bande s'effectue par densitométrie.

C'est une méthode simple, mais non exempte de défauts :

- le substrat est capable d'absorber plus ou moins les protéines, aussi l'albumine est capable d'abandonner une partie de ses molécules dans son long parcours ;
- la coloration des protéines n'est pas toujours semblable à elle -même, et en rapport avec de faibles variations de technique ;
- la délimitation des diverses fractions reste relativement arbitraire ;

- la reproductibilité d'un laboratoire à l'autre n'est pas parfaite et pour un même laboratoire, il est nécessaire de prendre toujours un sérum témoin normal.

Cinq fractions on pu être mises en évidence ; la plus lente correspondant aux gammaglobulines.

Nous avons retrouvé les pourcentages moyens suivants :

- albumine 55 %
- α_1-globuline 5
- α_2 " 9
- β " 13
- γ " 18

- *L'électrophorèse en gélose*

La gélose constitue un excellent support. Elle se manifeste par le phénomène d'électroendosmose. La sérum albumine et les α-globulines se déplacent vers l'anode.

Les β et γ globulines vers la cathode. Le réservoir de départ doit donc être au milieu de la plaque de gélose.

Ce type d'électrophorèse est effectué dans nos observations en parallèle avec les immunoélectrophorèses.

2 - IMMUNOÉLECTROPHORESE

Grabar et Williams ont été les promoteurs du gigantesque progrès réalisé dans les déficits immunitaires en introduisant la technique de l'immunoélectrophorèse après le dosage de la protidémie et du fractionnement électrophorétique sur papier ou sur acétate de cellulose.

Ils associent l'étude analytique d'un mélange protéique par l'étude antigénique les séparant par l'électrophorèse.

Son intérêt est capital car elle a permis d'identifier les différents groupes d'immunoglobulines Ig G, A, M, D, E., car elle est à la base de découverte de déficits immunitaires, humoraux dissociés.

Principe

Il est bien classique, migration électrophorétique du sérum en gélose dans le sens de la longueur de la lame :

- puis diffusion latérale de l'immun sérum antiprotides sériques humains à partir d'une fente creusée après électrophorèse, parallèlement à la zone de migration des protides ;
- enfin, révélation des arcs de précipités Ag - AC par les colorants des protides, ou même en ce qui concerne les lipoprotéines des lipides.

● Les protéines, se comportant comme des anions, migrent vers l'anode tandis que le déplacement liquidien général les entraine globalement vers la cathode : la position de chaque constituant apres cette première phase est fonction de sa mobilité électrophorétique et de son transport en électroendosmose .

Sa durée est variable :

- 4 à 5 h avec les grandes plaques ;
- 1 h dans la microméthode de Scheiddeberger.

● Dans le 2ème temps, les protéines jouent le rôle d'Ag vis-à-vis de l'antisérum versé dans la gouttière à l'axe de migration.

Des arcs de précipitation apparaissent aux points de rencontre de l'Ag et de l'AC apporté par l'immunsérum comme dans une réaction de précipitation d'Oucherterlony banale

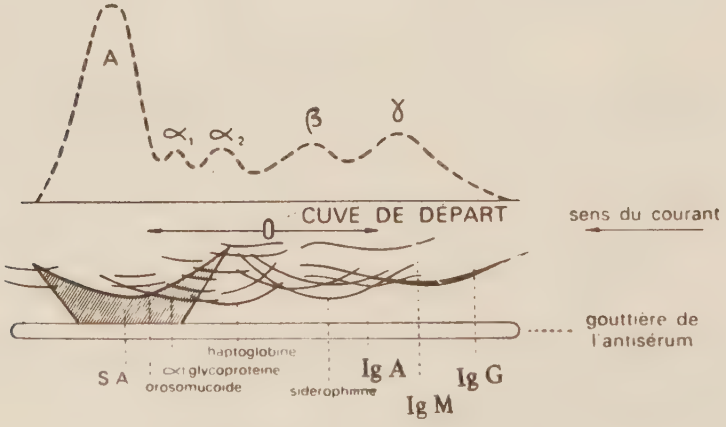


fig. 13

Technique

La gélose à base d'agarose purifiée. Grâce à un emporte pièce marquant la fente à retirer ultérieurement, on soustrait à la trompe à vide, le trou " sérum" du malade et du témoin.

Après introduction des sérums dans ces trous, on pratique une migration électrophorétique en tampon véronal à pH 8, 2; force ionique : 0, 05, réalisé sous une différence de potentiel de 6 volts/cm, soit 45 volts aux bornes de chaque lame.

La durée de migration est de 90 mn. La quantité de sérum introduit est de 1 μl

La pratique de la rigole centrale se fait à l'emporte pièce puis extraite :

la longueur de la rigole est de 6 cm ;

Sa largeur est de 1, 5 mm

La distance trou "sérum' fendu 2, 5mm. On place alors immédiatement l'immun sérum ajouté.

Pendant la durée de diffusion de l'immunsérum, qui est de 16 h, on laisse ces plaques en chambre humide. Puis après plusieurs lavages, la coloration est pratiquée avec du noir amide.

Le sérum antihumain est préparé par immunisation d'animaux (chevaux, rats, porcs) avec un sérum humain ou avec sérum d'animal. Il existe des variations de qualité et de quantité d'AC après saignements successifs. Aussi doit-on utiliser un pool d'antisérum provenant de la même immunisation.

Le choix de l'immunsérum ne doit pas relever de la "beauté" du tracé mais de son caractère fonctionnel. En effet, les tracés les plus difficiles à interpréter sont ceux où il existe de très nombreux traits très fins.

Les immunsérums de cheval semblent préférables à ceux de lapin du moins en pédiatrie. Des différences considérables existent suivant les lots d'origine.

Nous avons employé 2 types d'antisérum systématiquement :

- l'un provenant de l'Institut Pasteur ;
- l'autre de la Croix Rouge Hollandaise.

Du fait du nombre très important des lignes de précipitation, il peut être difficile de bien préciser un arc, aussi a-t-on employé des *immunsérum monospécifiques.*

Ceux-ci sont préparés par immunisation à l'animal d'une fraction isolée des protéines sériques humaines. Ainsi sont produits des anti Ig G sérique (lapin - porc) ; anti Ig M sérique (lapin, porc, cheval) ; anti Ig A sérique (lapin, porc, cheval).

Elle permet la détection d'une fraction protidique spécifique en fonction de l'immunsérum utilisé.

Elle fut utilisée aussi bien chez le sujet normal ou chez le sujet pathologique aussi bien dans le sérum ou dans les autres liquides : salive, tubage duodénal, gastrique, sécrétion bronchique.

Intérêt - Résultats

Il permet d'identifier de nombreuses protéines d'après leur arc de précipitation :

- l'épaisseur est fonction de la concentration de la protéine ;
- la position du trait, de sa mobilité électrophorétique ;
- la courbe est d'autant plus incurvée que la masse moléculaire de l'Ag est plus forte

Il est très supérieur aux autres méthodes du point de vue analytique.

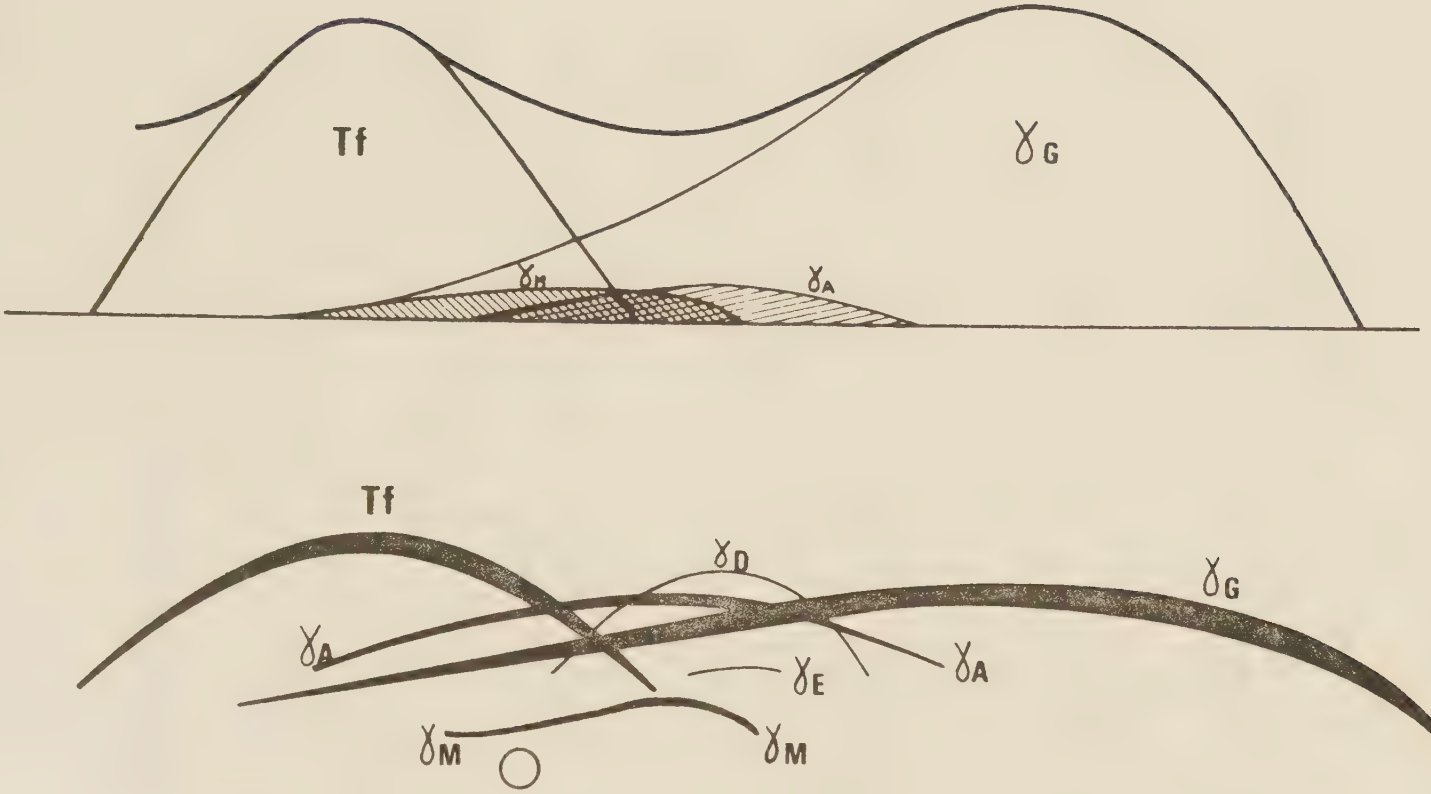
La lecture interesse plusieurs régions dont la principale est celle des Immunoglobulines.

- Le groupe le plus fréquemment représenté est celui des Ig G

C'est une ligne, large continue s'étendant jusqu'au α_2 gl lente. Chez le nourrisson, la migration est plus courte qu'à un âge ultérieur, c'est-à-dire en position plus γ que β-γ. Ce phénomène se majore en hypo Ig G globulinémie.

Le dédoublement de la ligne des Ig G globulines observé à cet âge-là et lors hypogammaglobulinémie n'est qu'inconstant et variable selon les immunsérums.

- Le groupe des Ig A globulines a été démontré par l'I.E. Il existe un mélange hétérogène migrant dans la zone β, il croise puis est parallèle à la ligne des Ig G, parfois il se fusionne avec le trait des Ig G du fait du poids moléculaire identique et de plusieurs déterminants antigéniques identiques. Chez le nourrisson ou en cas d'hypo gamma-A, les Ig A se superposent aux β globulines et on doit renoncer à tenir compte de leur absence d'identification en tracé standard en ajoutant systématiquement une immunoélectrophorèse spécifique vis-à-vis d'un immunsérum anti Ig A.



LES GAMMA-GLOBULINES DU SERUM NORMAL.

fig. 14

3 - DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES

Outre l'immunoélectrophorèse, les progrès actuels ont permis d'étudier d'une manière quantitative les différentes classes d'immunoglobulines. Elle permet ainsi d'évaluer la concentration de chacune d'elles.

Principe

Le principe est simple, basé sur la diffusion radiale de Oudin . La distance du précipité entre l'Ag et l'AC est directement proportionnelle avec la concentration initiale de l'Ag.

L'AC étant stabilisé par la gélose. Ceci permet en mesurant la distance du trait de précipitation et connaissant l'AC, d'évaluer la concentration d'Ag .

Technique

Nous avons utilisé la technique de Mancini avec coloration au noir amide. Pour le dosage des Ig G, nous avons employé des plaques contenant un sérum anti-Ig 7S provenant de l'Institut Pasteur.

Pour celui des Ig A, un sérum anti Ig A Hyland ;

Enfin pour celui des Ig M, un sérum anti Ig M, Institut Pasteur.

Ces plaques sont ensuite placées dans une chambre humide à la température de la pièce pendant 48 h.

Nos dosages des malades sont toujours faits en parallèle avec celui d'un sérum témoin dilué suivant 3 dilutions.

Ces 3 dilutions donneront des cercles dont le diamètre est variable, fonction de cette dilution :

Plus la dilution est importante, moins il existe d'Ag et plus le diamètre du cercle de précipitation est petit.

Les autres sérums à tester sont également étudiés avec 3 dilutions. La concentration à chaque dilution est fonction du diamètre du cercle. Connaissant le diamètre, la concentration d'AC pour les diverses dilutions peut être découverte.

Le diamètre des cercles est mesuré grâce à une visionneuse permettant la comparaison de cercle connu par superposition avec ceux de la plaque.

Les dilutions employées sont variables. Elles sont fonction de la quantité d'immunoglobulines présentes dans le sérum.

Lorsqu'il existe des concentrations très fortes d'Ig , le sérum est très dilué.

Par contre, s'il existe des concentrations très basses d'Ig, le sérum est peu ou pas dilué.

• Nous avons également doser les chaines Kappa et Lambda grâce à 2 types d'immunsérum anti K et autre λ :

- l'anti κ provenant du C.R.T.S. de Toulouse ;
- l'anti λ de Tchécoslovaque.

Inconvénients - Erreurs

1. La concentration de l'AC dans l'agar influence la taille et le contour des cercles de précipitation.

2. La diffusion de l'Ag dans l'agar dépend de la taille et de la forme de la molécule; ainsi le diamètre de précipitation des Ig M est plus petite que celui des Ig G ou Ig A. Ainsi pour déterminer l'Ig M, il est nécessaire que AC anti-Ig M placé dans l'agar soit aussi bas que possible (pour que les diamètres soient aussi grands que possible).

Pour les Ig A ou Ig G, il n'est pas nécessaire de diminuer la concentration de l'AC dans l'agar.

Les contours des cercles sont nets, pour apprécier le diamètre de manière satisfaisante. Parfois les limites sont floues, et il est difficile d'évaluer de façon précise.

La forme de l'anneau de précipitation doit être régulière, en cercle avec des diamètres égaux dans toutes les directions. Parfois les anneaux ne sont pas des cercles, mais des ovales et il est nécessaire de faire la moyenne entre le plus grand et le plus petit diamètre.

Ces déformations se voient lorsque la plaque d'agar n'était pas strictement horizontale. Du fait de la gravitation, l'Ag va précipiter d'une manière plus importante dans cette direction. Ainsi le rayon dans cette direction est plus grand.

Le remplissage des puits doit être fait avec minutie, avec une quantité absolument équivalente dans tous les cas.

La lecture des diamètres, ou de la superficie des cercles peut être source d'erreurs. Ceci demande une grande habitude et un travail très important.

Résultats

Chez le sujet normal adulte

Ils sont très variables en fonction de l'âge. Il est absolument nécessaire de connaitre les taux normaux en fonction de l'âge pour dépister les hypogammaglobulinémies et les agammaglobulinémies :

Ig G	12 g/l	:	1200 mg/100 cm^3	: 100 %
Ig A	2 g/l	:	200 mg/100 cm^3	: 100 %
Ig M	1 g/l	:	100 mg/100 cm^3	: 100 %

Le chiffre normal de l'adulte est considéré comme ayant un taux à 100 %. Les chiffres normaux ont été donnés après étude statistique de sujets non malades sur un très fort gros lot.

Ces taux varient légèrement d'un laboratoire à l'autre et chacun à son chiffre exact de référence.

Des variations de ± 10 % sont admises comme normales. Chez un même sujet non malade, il existe peu de variations d'un examen à l'autre. Par contre d'un malade à l'autre, des variations se voient.

A la naissance

Le sang du cordon révèle la présence d'immunoglobulines. Il s'agit presque exclusivement d'un transfert passif d'Ig G maternel, mais aussi d'une très faible sécrétion d'immunoglobulines propres du fœtus : Ig A - Ig M à l'état de traces.

En effet, les études récentes semblent démontrer que le fœtus n'est pas immunologiquement incompétent comme on l'a cru pendant de multiples années.

1. Le transfert passif des Ig G maternelles

Seules, des 3 groupes des immunoglobulines, les Ig G sont capables de traverser le placenta, possédant un site de traversée placentaire.

Dans l'ensemble, les Ig G sont présentes dans le sang du cordon à des taux égaux, légèrement supérieurs ou légèrement inférieurs à celui du sang maternel. (Rebecca Buckley;13, 3 g/l, Fulginiti;7, 46 g/l, Stiehm 12, 9 g/l). Ces immunoglobulines sont détectables chez le fœtus dès la 18ème ou 20ème semaine et augmente ensuite progressivement.

Scheidegger en avait retrouvé dès la 12ème semaine de gestation, Van Furth à partir de la 20e semaine.

Chez le prématuré, Foucault pense que les immunoglobulines sériques sont peu influencées par la prématurité, suivant une évolution identique à celle des nouveau-nés à terme. Ceci n'est pas confirmé par Berg ni par Hobbs et Davis qui trouvent que l'Ig G est nettement plus bas chez ces enfants. Cependant Young et Hobbs, en 1968, étudient avec précision le niveau des Ig G chez les nouveau-nés prématurés vrais, ceux de faible poids, et les postmatures. Il existe une distribution logarithmique entre l'âge de gestation et le taux d'immunoglobuline (18, 19, 40, 213, 428).

Chez les enfants dont le poids de naissance correspond à l'âge de gestation, le niveau d'Ig G correspond à celui attendu par la courbe précédente. Lorsque le nouveau-né présente un faible poids de naissance pour son âge de gestation, le taux des Ig G est inférieur à celui que l'on attendait. Les enfants postmatures ont un taux d'Ig G inférieur au nouveau-né normal à terme.

La présence de ces AC maternels semble inhiber la synthèse active des AC du nouveau-né, et ceci par un mécanisme régulateur de feed back, comme l'a démontré Smith chez les prématurés.

2. La production d'immunoglobulines fœtales

Le système immunitaire du fœtus, stimulé par les infections intrautérines conduit à la formation d'immunoglobulines.

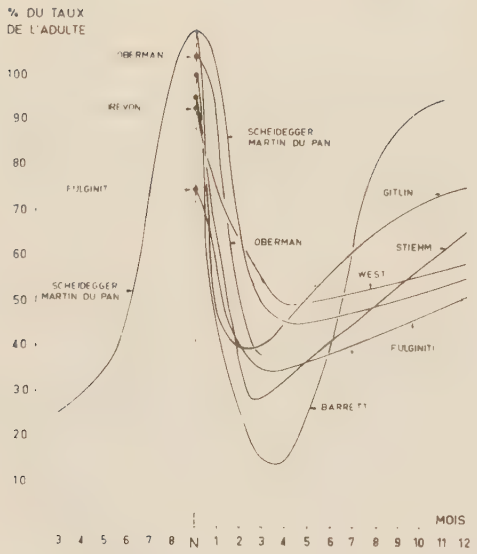


Figure 15

Évolution selon plusieurs auteurs des IgG avant et après la naissance.

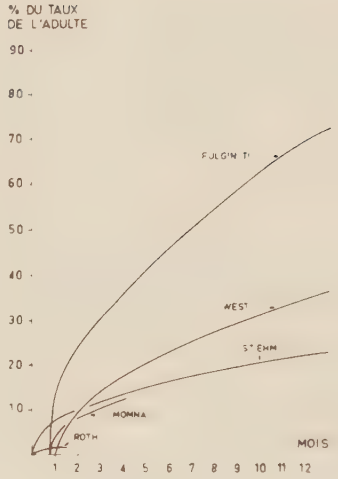


Figure 16

Évolution post-natale des IgA selon cinq auteurs.

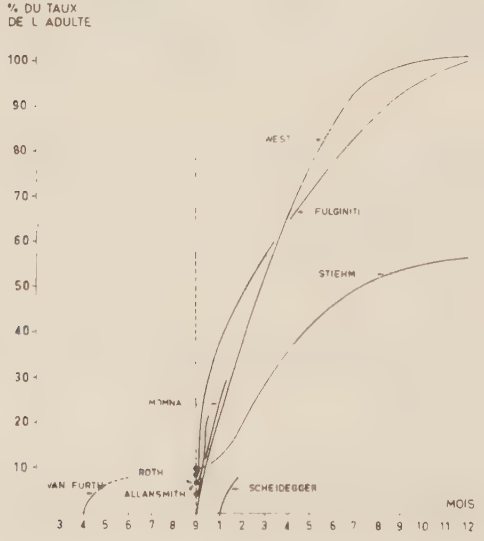


Figure 17

Évolution selon plusieurs auteurs des IgM avant et après la naissance.

TABLEAU IV - **Immunoglobulinémie selon l'âge (Stiehm et Fudenberg).**

AGE	NBRE DE CAS	TAUX IGG		TAUX PGM		TAUX PGA	
		mg/100 ml	% taux adulte	mg/100 ml	% taux adule		% taux adulte
Nouveau-né	22	1031 ± 260 (645-1244)	89 ± 17	11,5 ± 5 (5 30)	11 ± 5 (0)	2 ± 3 (0-11)	1 ± 2
1-3 mois	29	430 ± 119 (272-762)	37 ± 10	30 ± 11 (16-67)	30 ± 11	21 ± 13 (6-56)	11 ± 7
4-6 mois	33	427 ± 186 (206-1125)	37 ± 16	43 ± 17 (10-83	43 ± 17	28 ± 18 (8-93)	14 ± 9
7-12 mois	56	661 ± 219 (279-1533)	58 ± 19	54 ± 23 (22-147)	55 ± 23	37 ± 18 16-98)	19 ± 9
13-24 mois	59	762 ± 209 (258-1393)	66 ± 18	58 ± 23 (14-114)	59 ± 23	50 ± 24 (19-119)	25 ± 12
25-36 mois	33	892 ± 183 (419-1274)	77 ± 16	61 ± 19 (28-113)	62 ± 19	71 ± 37 (19-235))	36 ± 19
3 à 5 ans	28	929 ± 228 (569-1597)	80 ± 20	56 ± 18 (22-100)	57 ± 18	93 ± 27 (55-152)	47 ± 14
6 à 8 ans	18	923 ± 256 (559 1492)	80 ± 22	65 ± 25 (27-118)	66 ± 25	124 ± 45 (54-2421)	62 ± 23
9 à 11 ans	9	1124 ± 235 (779-1456)	97 ± 20	79 ± 33 (35-132)	80 ± 33	131 ± 60 (12-208)	66 ± 30
12 à 16 ans	9	946 ± 124 (726-1085)	82 ± 11	59 ± 20 (35-72)	60 ± 20	148 ± 63 (70-229)	74 ± 32
Adultes	30	1158 ± 305 (569-1919)	100 ± 26	99 ± 27 (47-147)	100 ± 27	260 ± 61 (61-330)	100 ± 31

L'élévation du taux des Ig M et parfois des Ig A au niveau du cordon peut être considérée par plusieurs auteurs comme ayant une valeur pour affirmer une infection fœtale : toxoplasmose, rubéole, inclusions cytomégaliques. Ceci a été très bien étudié par plusieurs auteurs à la Conférence sur la réponse immunologique des infections périnatales (J. Pediatrics, 1969)(3, 4, 64, 369).

Pendant la 1ère année

Le taux des Ig G maternelles s'abaisse progressivement jusqu'au 4e mois environ pour disparaitre complètement.

La synthèse des Ig G du nouveau-né débute mais un taux de synthèse faible pendant les 3 premiers mois, puis beaucoup plus rapide.

Le taux d'Ig A est très bas, presque nul, pendant les 5 mois. Celui des Ig M augmente beaucoup plus vite, compris entre 0 et 10 % à la naissance, s'élève à 1 an entre 60 et 100 %. Du fait de la disparition des Ig G d'origine maternelle et de la lenteur relative à la formation d'Ig G du nouveau-né, il existe une période d'hypogammaglobulinémie dit physiologique environ 15 et 50 % des valeurs de l'adulte.

Au cours des autres années

Il est essentiel de retenir que la synthèse des Ig M est plus rapide. Celle des Ig A est la plus lente jusqu'à 5 ans, il n'existe que 50 % de la valeur de l'adulte.

Les diverses valeurs retrouvées d'Ig G, Ig A, Ig M en fonction des âges sont schématisées sur plusieurs courbes variables suivant les auteurs, ainsi que sur le tableau numérique de Stiehem et Fudenberg (370).

Les auteurs Scandinaves Berg (39, 40, 41) et Allansmith (7, 8, 9, 10) ont fait de très bonnes études des dosages en fonction de l'âge (397, 398).

4 - ÉTUDE DE L'ANTIGÉNÉCITÉ DES MARQUEURS Gm et Inv, MARQUEURS GÉNÉTIQUES DES CHAINES LOURDES ET DES CHAINES LÉGERES

Dans le chapitre I consacré aux moyens de défense, nous avons vu que les sous-classes $\gamma 1 \gamma 2\ \gamma 3\ \gamma 4$ des Ig G portaient chacune des facteurs sériques Gm bien déterminés. Ces facteurs Gm sont déterminés génétiquement.

Ces sous classes γG_2, γG_1, γG_3, γG_4 possèdent des spécificités antigéniques particulières à chacune d'elles, mais sont toujours semblables dans une espèce donnée. Chacune détermine une classe isotypique, possède des spécificités isotypiques. Celles-ci sont portées par les chaines lourdes.

Un autre type de spécificité isotypique est lié aux 2 types différents des chaines légères : Kappa ou Lambda.

Isotypes sous-classes	Gm(1)	Gm(17)	Gm(3)	Gm(5)	Gm(21)	"non a"
γ 1	+	+	—	—	—	—
γ 1	—	—	+	—	—	+
γ 2	—	—	—	—	—	+
γ 3	—	—	—	+	—	+
γ 3	—	—	—	—	+	+
γ 4	—	—	—	—	—	—

RELATIONS ENTRE LES SOUS-CLASSES DES Ig G ET LES PRINCIPAUX ALLOTYPES ET LE NON a

La deuxième hétérogénéité des immunoglobulines est d'ordre **allotypique** : cette allotypie est propre à chaque individu. Les molécules d'immunoglobulines appartenant au même isotype, mais portant des allotypes différents définissent cette allotypie. Ces allotypes sont représentés essentiellement par les groupes sériques Gm et Inv.

La relation entre la spécificité isotypique et allotypique est résumée sur la tableau ci-dessus.

La plupart des allotypes des Gm sont rattachés à des isotypes des gamma-G. C'est ainsi que les Gm (1, 4, 17) ne sont portés que sur les chaines lourdes γG_1,
Gm (5, 21) sur les γG_3
et les Gm (23) sur les γG_2

Les Gm (8, 9) peuvent être présents sur 2 isotypes des chaines γ : les γG_1 et γG_2. Actuellement aucun allotype propre aux γ 4 n'a été défini.

La détermination d'un allotype Gm s'effectue par la recherche du pouvoir inhibiteur du sérum vis-à-vis d'un anticorps spécifique. Il s'agit de l'inhibition d'une réaction d'hémagglutination.

Principe

Elle necessite des globules rouges aptes à être agglutinés par un sérum antiglobuline humaine. Cette aptitude à l'agglutination s'acquiert lorsqu'on revet ces érythrocytes par certains anti Rh incomplets.

Un sérum positif pour un facteur donné inhibe l'agglutination obtenue par le complexe spécifique.

Un sérum négatif n'inhibe pas le complexe spécifique, il y a agglutination.

Il existe 3 phases dans la réaction pour déterminer ces facteurs sériques Gm

L'étude de l'antigénécité des marqueurs Gm permet d'apprécier la quantité des chaines $\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3$. Ainsi la comparaison de l'antigénécité des sérums de nos malades pour chaque facteur Gm à celle des sérums témoins (donneurs de sang) de même phénotype, en partant du sérum pur et en faisant des dilutions de raison 1/2 jusqu'à apparition de l'agglutination permet de juger du taux des sousclasses $\gamma G_1, \gamma G_2$ γG_3

Ainsi pour un sérum témoin, l'agglutination n'apparait qu'au titre suivant :

Gm	(1)	(2)	(3)	(5)	(17)	(21)	(10)	(11)	(14)	(25)	Inv
Titre	2048	2048	256	512	256	128	128	512	256	128	512

Des variations de 1 dilution sont admises comme une erreur possible de technique. L'analyse quantitative des phénotypes Gm d'un sérum peut conduire à une appréciation de la concentration en certaines molécules présentes dans ce sérum. Connaissant par l'étude de témoins, la sensibilité d'un système Gm - antiGm, l'on peut dans certains cas, conclure à un déficit sélectif sur certaines molécules. Par exemple, un anti-Gm (1) est inhibé par un sérum normal Gm (1) dilué au 2048 ; si le sérum d'un sujet ne peut inhiber l'anti- Gm(1) qu'à une dilution maximale de 1/256 l'on doit conclure que ce sérum possède moins de molécules gamma 1 Gm(1)qu'un sérum normal.

DOSAGES DES ANTICORPS

Ces anticorps peuvent être d'origine diverse :

- soit naturels
- soit immuns.

1) Anticorps naturels

Appelés "isohémagglutinines" naturelles, il y a quelques années.

Il s'agit des anticorps anti-A ou anti-B contenus dans le sérum. Ces anticorps sont recherchés grâce à des hématies normales ou papaïnées en milieu salin, hématies du groupe A ou B.

Grâce à des dilutions successives du sérum, le titrage des AC peut être effectué en retenant la plus forte dilution qui entraine une agglutination.

Rappelons que le titre avec des hématies papaïnées est plus élevé qu'avec des hématies normales. Ces anticorps naturels semblent être supportés essentiellement par les Ig M.

2) Anticorps immuns

a - Après vaccination

Le titrage des AC après vaccination contre la diphtérie ou contre le tétanos peut être effectué. Cependant dans nos observations, ces dosages ne furent pas réalisés.

Après vaccination avec le T. A. B., le dosage des divers anticorps est effectué : TO, BO, AO, H, de même qu'après une suspicion clinique d'infections typhiques ou paratyphiques.

La vaccination contre la poliomyélite par le virus Sabin ou Salk entraîne l'élévation du titre d'AC des 3 types de virus I, II, III.

Le titrage des AC pour le virus I et III est généralement plus élevé que pour le virus II.

Des taux de 320 à 640 traduisent une bonne immunisation; < 20 : absence d'immunisation ; entre 20 et 160 : immunisation ancienne ou faible.

Ces taux s'abaissent progressivement en quelques années, ce qui explique que la vaccination doit être répétéeenviron tous les 5 ans.

b - Après maladies infectieuses courantes

La présence d'un taux élevé d'AC contre ces maladies infectieuses prouve que le sujet possède une défense immunitaire satisfaisante et aide au diagnostic de l'affection : contact avec l'antigène, viral ou microbien.

Un taux bas ou nul de tels anticorps suppose que :

- soit le sujet n'a pas été en contact avec l'antigène pathogène
- soit ses défenses immunitaires en anticorps sont déficientes.

Il est nécessaire de savoir interpréter les titres en fonction également de l'ancienneté de la maladie. Après plusieurs années, le taux d'anticorps d'une maladie infectieuse baisse légèrement.

Un taux très élevé traduit souvent une infection très récente.

Les différentes techniques de laboratoire utilisées en virologie sont extraites du livre de Lépine sur les Techniques de laboratoire en virologie humaine (édition Mason, 1964).

Dosage d'anticorps d'origine bactérienne

. Antistreptolysine O (ASLO)
Serodiagnostic de Widal

Dosage de divers anticorps d'origine virale

a) Rubéole

Le titrage est effectué suivant une réaction d'inhibition de l'hémagglutination; un titre inférieur à 10 indique l'absence d'immunisation; Au 640 - 1280, bonne immunité récente, se voyant pendant 1 an environ après la phase clinique; entre 20 et 80 immunité ancienne.

b) Rougeole

Le titrage effectué suivant une réaction d'inhibition de l'hémagglutination L'interprétation du titrage des anticorps est identique que pour la rubéole.

c) Oreillons

Dosage d'anticorps pratiqué par une réaction d'inhibition de l'hémagglutination :

Titre inférieur à 10 : pas d'immunisation
$\geq$ 160-320 : AC résiduel persistant très longtemps après la maladie
$\leqslant$ 640 AC élevé, affection récente.

d) Herpes

Le titrage est donné par réaction de séroneutralisation :

titre inférieur à 8 : absence d'anticorps
$\geq$ 8 à 32 . immunisation légère ou ancienne
$\leqslant$ 32 : bonne immunisation.

e) adenovirus

Une fixation du complément permet de déterminer le taux des anticorps

Titre inférieur à 8 : pas d'immunité ou AC résiduel très faible.

$\leqslant$ 64 : bonne immunité.

Dans une population donnée, ces taux sont relativement faibles, mais seraient plus élevés chez les enfants car les adénovirus les touchent surtout.

f) Grippe

Les virus A_2 65 et A_2 HK surviennent par épidémie ; B et S sont sporadiques.

A_2 65 : est le virus de la grippe en 1965. Cependant, il est également responsable de cutanées grippes, les années suivantes : titre inférieur à 10 pas d'immunisation; supérieur à 2048 : immunité récente; inférieur à 80 et 1024 : immunité ancienne.

A_2 HK : Hong Kong correspond au virus de la grippe de l'hiver en 1969-70. L'interprétation des titrages est identique à la grippe A_2 65.

Lorsqu'un sujet fait une grippe par exemple A_2 HK, il est capable de réactivation et d'une élévation des AC du virus A_2 65 ou S si ce malade avait eu plusieurs années auparavant ce type de grippe A_2 65 . Ce phénomène peut être retrouvé pour les différents types viraux de la grippe.

Shengaï, le taux des AC représente le plus souvent des anticorps résiduels.

Il existe donc une apparition et une élévation très importante des AC correspondant au virus responsable de la grippe cliniquement, mais aussi possibilité d'une montée des AC résiduels d'un autre type viral des années précédentes.

3) Réaction de Paul et Bunnel

Elle permet de titrer les agglutinines anti-Globules rouges de mouton qui sont très répandues dans le monde végétal, animal ou humain.

Ceci correspond aux AC hétérophiles de Forsman qui sont différents de ceux des AC de la mononucléose infectieuse par leur absorption sur GR de bœuf bouilli et sur extrait de rein de cobaye.

Le titrage montre la présence à un taux faible de ces AC :

$\geqslant$ 20 AC présents en quantité abondante ;

$<$ Absence d'anticorps.

B - ÉTUDE DU SYSTEME LYMPHOIDE

1) MORPHOLOGIQUE

a) Taux absolu des lymphocytes par mm^3, et en particulier celui des petits lymphocytes doit être déterminé avec précision ;

b) Étude des plasmocytes :

- au niveau du sang périphérique : en règle, ce taux est très faible 1 à 2 % ;
- au niveau de la moelle par la pratique d'un myélogramme : en règle environ 2 à 4 % ;
- au niveau des ganglions : grâce à une biopsie

C) Biopsies des aires ganglionnaires

Il est souhaitable de compléter l'étude en microscopie optique par celle en microscopie électronique, ou encore en immunofluorescence de ces prélèvements.

- La biopsie ganglionnaire permet d'étudier :
  - l'architecture ganglionnaire d'une part ;
  - la répartition des cellules d'autre part.

Normalement, il existe 2 zones :

- une zone paracorticale surtout thypodépendantes ;
- une zone centrale bursodépendante.

Les centres clairs germinatifs sont constitués de plasmocytes ou de cellules hyperbasophiles jeunes capables de synthétiser les anticorps.

- Biopsie également au niveau des autres aires lymphoïdes : en particulier des amygdales ou au niveau du tube digestif : grêle ou rectum.

d) Le volume du thymus est souvent très délicat à apprécier radiologiquement.

2) FONCTIONNELLE

a) Les Rosettes

1) Principe

Il s'agit d'une méthode qui a pour but d'identifier les cellules porteuses ou productrices d'anticorps. Elle est basée sur le phénomène d'immunocyto-adhérence, phénomène spécifique dû à la présence d'anticorps à la surface des cellules ; l'utilisation d'hématies hétérologues permet de les reconnaitre aisément au sein de

suspensions cellulaires bien dispersées. Cette méthode fut d'abord mise au point par Biozzi. Il existe cependant des difficultés pour identifier la cellule productrice d'AC car la fixation de l'Ag spécifique à la surface de la cellule peut être provoquée par des AC synthétisés par la cellule elle-même, soit par des anticorps passivement fixés.

En effet des AC peuvent se fixer in vitro sur les cellules (Anticorps cytophiles). Cette fixation passive n'a pu être démontrée qu'au niveau des macrophages.

En utilisant comme antigène un mélange de GR de mouton, d'homme et de pigeon, on peut déterminer si une cellule nucléée contient un seul type d'AC (rosette pure) ou 2 AC de spécificité différente (rosette mixte, constituée de GR de 2 espèces animales). Après une immunisation double, la majorité des cellules forme des rosettes pures. Ces résultats indiquent que les cellules qui forment les rosettes dans le tissu lymphoïde d'animaux immunisés sont probablement celles qui synthétisent les anticorps.

Lors d'une stimulation antigénique, de multiples cellules se transforment avec un cytoplasme basophile synthétisant de l'ADN et de l'ARN. Cependant, la majorité de ces cellules ne synthétise pas les immunoglobulines. La détection quantitative des cellules productrices d'anticorps par la méthode des plaques d'hémolyse ou des rosettes a montré que seulement 2 à 3 % des cellules spléniques néoformées à la suite de la stimulation antigénique étaient engagées dans la synthèse de l'anticorps spécifique.

La méthode des rosettes, étant plus sensible permet l'identification d'un grand nombre de cellules actives qui échappent à la détection par la méthode des plaques d'hémolyse en raison de la faible quantité d'anticorps secrétée. L'étude morphologique des cellules formatrices d'AC, détectées par la méthode des rosettes, montre que le plus grand nombre de cellules retrouvées est formé par les lymphocytes, par des cellules blastiques tandis que la proportion de plasmocytes est plus faible.

Les rosettes, avant une immunisation ou au cours de la réponse primaire, sont essentiellement constituées des petits lymphocytes. Après immunisation, ou au cours de la réponse secondaire, il existe une augmentation du nombre des rosettes faites de cellules blastiques et de plasmocytes.

L'étude des cellules formatrices de rosettes au microscope électronique a confirmé le diagnostic cellulaire effectué en microscopie optique et a fourni des

détails sur le développement de l'ergastoplasme dans ces cellules.

Tout ceci suggère que la formation des anticorps est un phénomène dynamique qui prend place au cours de la maturation cellulaire.

2) Technique

-Réactifs

. Les lymphocytes du sujet sont obtenus par séparation par gradient de densité sur mélange Ficoll Triosil ;

. On ajuste la suspension à 6 000 lymphocytes par mm^3 dans du liquide de Hanks. ;

. Les GR du mouton sont lavés, puis mis en suspension à 24 000 GR par mm^3 dans du liquide de Hanks contenant 20 % de sérum humain AB absorbé sur GR de mouton.

-Réaction

. La préparation s'effectue sous un rapport de 1 lymphocyte pour 4 GR de mouton, sous un volume final de 1 ml. Les tubes sont agités mécaniquement (agitateur de Kline) pendant 10 mn, puis soumis à une centrifugation à 1 800 tours/mn pendant 5 minutes.

Les rosettes sont comptées dans une cellule hématimétrique de Malassez, et leur nombre est exprimé pour 1000 lymphocytes.

b) Réactivité lymphocytaire

Nous avons testé la réactivité lymphocytaire de nos malades à la Phytohémagglutinine et à la Tuberculine en utilisant pour ces deux produits des dilutions croissantes.

Pour réaliser ces tests, nous avons utilisé la technique décrite par J. DUCOS et P. COLOMBIES. On effectue un prélèvement de sang veineux sur anti-coagulant (Héparine désséchée à la dose de 100 Ui pour 10 ml de sang). Mais aussi sans anticoagulant afin d'obtenir du sérum du malade. Le prélèvement sur anti-coagulant est mis à sédimenter à 37° C pendant une heure puis on soustrait ensuite le plasma et la couche leucocytaire.

Une numération et une formule sont effectuées sur ce plasma enrichi en leucocytes ce qui nous permet de connaitre le nombre absolu de lymphocytes par mm^3.

On prépare alors un milieu de culture composé de 3 volumes de TC 199 de l'Institut Pasteur et d'1 volume du propre sérum du malade contenant quelques gouttes d'Héparine. Toutes ces manipulations sont effectuées de façon absolument stérile afin

d'éviter l'emploi d'antibiotiques qui risquerait surtout dans les tests à la Tuberculine de modifier les pourcentages de cellules en transformation blastique par les réactions de sensibilisation croisée.

Le milieu ainsi préparé est réparti en tubes à hémolyse à raison d'1ml par tube. Dans chacun d'eux, on ajoute un million de lymphocytes. L'un de ces tubes auquel on n'ajoutera rien, servira à déterminer le pourcentage de transformation blastique spontanée du malade. Dans les autres, on ajoutera 0, 05 ml de solution commerciale de Phytohémagglutinine Wellcome pure, puis diluée au 1/10, au 1/50, au 1/100, au 1/1000, au 1/10000. Les mêmes dilutions seront faites à partir d'une solution brute de Tuberculine. Les tubes ainsi ensemencés après avoir été bouchés à la flamme et bien agités, seront mis à l'étuve à 37° C pendant 96 h.

Au bout de ce délai, le liquide surnageant de chaque tube est pipeté et le culot est étalé sur des lames porte-objet. Celles-ci sont ensuite colorées par la méthode panoptique de May-Grunwald-Giemsa. Pour chaque dilution on examine, à l'objectif à immersion, deux lames. Sur chacune d'elles, on observe 500 cellules soit 1000 au total qui sont classées en 5 stades :

- le premier correspond aux cellules présentant l'aspect classique du lymphocyte.
- La deuxième comprend des éléments de taille légèrement supérieure présentant dans leur noyau un nucléole à peine visible et un cytoplasme peu abondant et faiblement basophile.
- Le troisième correspond aux cellules blastiques de taille plus importante à noyau nucléolé et à cytoplasme hyperbasophile.
- le quatrième regroupe des cellules de très grande taille dont le noyau présente une chromatine jeune et un ou plusieurs nucléoles. Le cytoplasme est abondant, fortement basophile et présente parfois de rares vacuoles.
- le cinquième enfin est composé de grandes cellules hyperbasophiles et très fortement vacuolisées.

Les cellules des trois derniers stades sont ensuite additionnées, car elles représentent les cellules ayant subi la transformation de façon indiscutable et leur pourcentage est déterminé par rapport à la population cellulaire totale.

L'immunisation de type retardé confère généralement aux lymphocytes cultivés in vitro la propriété de subir une transformation lymphoblastique en présence de l'antigène spécifique. Parmi les divers antigènes capables d'exercer une telle action les dérivés protidiques du bacille tuberculeux offrent un intérêt particulier. La réponse

à la tuberculine des lymphocytes provenant de sujets sensibles a une grande netteté, ce qui est en fait un modèle expérimental commode pour l'analyse de la stimulation mitogénique de nature immunologique.

Cette stimulation doit être faite avant tout test tuberculinique, soit au moins 3 mois après ces tests intradermiques.

Longtemps restée sans rivale, l'exploration de l'allergie tuberculinique par les tests cutanés (qui rendent compte des réactions d'un seul tissu, peut être différentes de celles de l'ensemble de l'organisme) se trouve desormais confrontée avec une méthode nouvelle et d'autant plus intéressante qu'elle permet d'interroger les éléments cellulaires, les lymphocytes, dépositaires par excellence de la mémoire immunologique, chargés de reconnaitre l'antigène spécifique et aptes à réagir à son contact.

c) Test au D.N.C.B. : 2-4 dinitrochlorobenzène .

On étudie la création d'une hypersensibilité retardée à un antigène nouveau. Ceci a un double intérêt. D'une part, il s'agit d'un antigène artificiel, les individus n'y sont donc pas sensibilisés spontanément. D'autre part, cette sensibilisation est obtenue rapidement en 2 à 3 semaines.

La technique utilisée fut celle décrite par Dupuy avec cependant quelques variantes (132) :

- Lors du test de sensibilisation, le papier filtre est inhibé d'une petite goutte de D.N.C.B. à 20 % dans la région sous épineuse. Au niveau de la région de l'avant bras, l'autre timbre est inhibé de D.N.C.B. au 1/300.

- Lors du test révélateur, la solution de D.N.C.B. est au 1/300 également

d) Intradermo réaction à la tuberculine

Le test fut effectué après avoir pratiqué l'épreuve de transformation lymphoblastique à la tuberculine.

L'exploration de la sensibilité cutanée à la tuberculine a été faite d'emblée par l'injection intradermique de 50 unités de tuberculine purifiée IP48 sous un volume de 0, 1 ml.

La réaction locale est lue après 48 et 72 heures, seule étant retenue la réaction la plus forte.

Les dimensions de l'infiltrat cutané sont exprimées par la moyenne entre les deux diamètres perpendiculaires, la notion d'infiltration.

Sont considérés comme très fortement positifs, les éléments de plus de 10 mm de diamètre :

- positifs entre 5 et 10 mm;
  négatif inférieur à 5 mm.

Intradermo réaction à la tuberculine employée à 50 u.

Quand un sujet a présenté une infection bacillaire, une primoinfection tuberculeuse ou encore après une vaccination par le BCG, il présente une intradermo réaction positive à la tuberculine à 50 u.

Ceci est du à un phénomène d'hypersensibilité retardée, les lymphocytes du sujet ayant été auparavant stimulés par la tuberculine lors de l'affection primitive, sont capables de réagir lors de la réintroduction artificielle de l'antigène : la tuberculine.

La négativité de l'intradermo réaction à la tuberculine chez un sujet ayant présenté une primo infection sévère ou une tuberculose prouve un déficit de l'hypersensibilité retardée.

*
* *

Lewi en 1970 a étudié la corrélation entre l'allergie cutanée tuberculinique et la transformation blastique des lymphocytes cultivés in vitro en présence de tuberculine. Il retrouve ainsi schématiquement un pourcentage de blastes :

- supérieur à 10 % traduit une forte sensibilité tuberculinique ;
- entre 5 et 10 % correspond à une allergie faible ;
- au-dessous de 5 % s'accompagne d'une réaction cutanée, douteuse à 50u, alors que la négativité complète des réponses à cette dose va généralement de pair avec une absence totale de lymphoblastes dans les cultures.

Il semble impossible de démontrer au sein de chaque groupe un parallélisme entre les dimensions de l'infiltrat cutané et le taux de transformation blastique; le cœfficient de corrélation terme à terme étant constamment dépourvue de signification.

On serait tenté d'accorder plus de confiance à la réponse in vitro qui ignore les nombreux et imprévisibles facteurs de variations inhérents à tout test intradermique. Mais il se peut également que ces écarts, au demeurant mineurs, traduisent non pas une imperfection technique de l'un des tests, mais une différence authentique de sensibilité de la peau et des lymphocytes vis-à-vis de la tuberculine.

Plus troublantes sont les discordances flagrantes qui apparaissent quelquefois entre les résultats des 2 méthodes, par exemple l'absence de positivité cutanée est connue dans les dénutritions importantes ou à l'inverse l'absence de transformation blastique avec persistance de la sensibilité cutanée se verrait dans les tuberculoses actives.

e) Intradermo réaction à la Candidine diluée au 1/1000

Nous avons choisi la Candidine car la majorité des individus normaux a présenté durant l'enfance ou la vie adulte une infection à Candida. La majorité donc de ces IDR à la Candidine est positive dans une population donnée. La négativité de celle-ci peut aider à confirmer un déficit de l'immunité cellulaire en s'aidant du contexte, des autres signes biologiques.

En effet, la Candida met en jeu une immunité cellulaire avec une stimulation des lymphocytes qui en gardent la mémoire. Lors de l'IDR, ces lymphocytes sont stimulés et entrainent une réaction locale.

f) étude de la résistance lymphocytaire

Il nous a paru intéressant d'étudier la réactivité des lymphocytes des sujets agammaglobulinémiques vis-à-vis des sérums hétérologues antilymphocytes d'homme et antilymphocytes de chien ; vis-à-vis des sérums homologues des anticorps anti HLA.

Ainsi deux groupes de sérums bien distincts ont été utilisés.

1) Des sérums hétérologues antilymphocytaires produits chez le cheval et dirigés contre les antigènes caractérisant la lignée lymphoïde. Parmi ceux-ci certains sont dirigés essentiellement contre les lymphocytes humains et d'autres contre les lymphocytes canins.

. Les sérums antilymphocytes humains que nous avons choisis étaient au nombre de 4 et les dilutions auxquelles ils ont été utilisés sont indiquées ci-dessous :

- sérum DOR 335 préparé à partir de rates humaines et utilisé aux dilutions 1/10, 1/50, 1/200 ;
- globulines antilymphocytaires C.Y. 178-9107 aux dilutions 1/64, 1/256, 1/2000 ;
- globulines antilymphocytaires E 0870 aux dilutions 1/100, 1/1000, 1/5000 ;
- globulines antilymphocytaires CV 142-9124 aux dilutions venant de 1/100 à 1/48000 en progression 1/2.

Trois sérums antilymphocytes de chien ont été utilisés :

- le sérum I.P. Paris a été employé à toutes les dilutions de 1/2 à 1/512 ;
- le sérum DOR. 330, préparé à partir du thymus de chien a été employé aux dilutions 1/10, 1/50, 1/1000 ;
- le sérum DOR 331, préparé également à partir du thymus de chien a été utilisé aux dilutions 1/10, 1/50, 1/200.

2) Les sérums homologues d'origine humaine contiennent chacun plusieurs anticorps dirigés contre les antigènes d'histocompatibilité, ou système HLA.

Ces sérums proviennent de sujets polytransfusés ou de multipares. Ils sont polyspécifiques, c'est-à-dire qu'ils sont capables de réagir avec les lymphocytes de la majorité des sujets pris au hasard, avec une fréquence supérieure ou égale à 90 %.

Nous avons sélectionné 4 de ces sérums :

- sérum A 3 : dilutions utilisées 1/8 et 1/128
- sérum G 6 : " 1/2 et 1/32
- sérum T 1 : 1/8 et 1/2048
- sérum C 8 : 1/8 à 1/4096

. La technique

Il s'agit de la microtechnique de lymphocytotoxicité pratiquée sur plaques de Terasaki.

a - Les réactifs employés sont les suivants :

- Tous les sérums, ou leurs diverses dilutions sont répartis à l'avance sous huile à paraffine dans les alvéoles d'une plaque de Terasaki à raison de 1 μl et sont conservés à -50° jusqu'à l'emploi.
- Les lymphocytes sont obtenus à partir de sang hépariné (héparine Roche) et séparés par gradient de densité sur mélange Ficoll Triosil. La suspension prête à l'emploi est ajustée à 3 000 lymphocytes par mm^3 dans le liquide de Hanks.
- Le complément provient de sérum de plusieurs lapins absorbé sur GR humains.

b - réaction

– Mise en présence de 1µl de sérum antilymphocytaire, ou de sa dilution avec 1µl de lymphocytes, on laisse incuber 30' à 37° C.

– Le complément est ensuite rajouté sous un volume de 5 µl. Une nouvelle incubation dure 1 h 30 à 37° C.

– Puis on ajoute une solution de bleu Trypan 3 % en eau distilée. La lecture s'effectue au microscope.

• Si une réaction antigène-anticorps s'est produite, elle a entrainé une modification de la membrane, et par conséquent la possibilité pour le bleu Trypan de pénétrer dans la cellule ; la cellule est ainsi colorée en bleu.

• Si aucune réaction ne s'est produite, la cellule n'est pas colorée.

L'intensité de la réaction est donnée par le pourcentage des cellules colorées en bleu.

g) Réactions cytochimiques sur frottis de sang

Elles permettent d'identifier certains constituants nucléaires ou cytoplasmiques, les reflets du métabolisme cellulaire.

Ceci nous a paru particulièrement intéressant pour l'étude complète des lymphocytes des sujets agammaglobulinémiques et de leur famille.

Plusieurs colorations peuvent être utilisées. Chaque lignée cellulaire ayant leur propre métabolisme, les réactions cytochimiques fournissent des résultats différents d'une lignée à l'autre.

1) Les péroxydases

Ce sont des enzymes capables d'oxyder un substrat en présence d'eau oxygénée selon la réaction :

$$H_2O_2 + H_2R \longrightarrow 2H_2O + R$$

Péroxyde — substrat oxydable — Substrat oxydé

La technique de dosage est celle de Graham et Knoll modifiée.

Cette réaction est surtout pratiquée pour l'exploration de la lignée granuleuse : les polynucléaires.

La notation adoptée est la suivante :

O : Absence de grains

1 : Nombreux grains cytoplasmiques mais avec des plages libres ;

2 : Grains cytoplasmiques sans plages libres ;

3 : Présence au niveau de l'ensemble cellulaire : cytoplasmiques et noyau.

Chez l'homme adulte, le score moyen est de 180 (140 à 205), celui de la femme est supérieur : 220 (écarts : 160-250).

2) Le P.A.S. (Périodic acid Schiff)

Il colore les substrats polysaccharides, il révèle le glycogène, les mucopolysaccharides neutres et acides, les mucoprotéines, glucoprotéines et lipopolysaccharides.

La technique utilisée fut celle de Hayboe F. modifié. Nous l'avons pratiqué sur les polynucléaires, mais aussi sur les lymphocytes.

Le score est également effectué sur 100 cellules, en affectant le score :

O, lorsque la cellule ne contient pas de grains

1 : grains de petites tailles dont la répartition laisse des plages libres ;

2 : grains de grosses tailles, ou grains de petite taille répartis sur l'ensemble de la cellule ;

3 : existence de véritables plaques.

Pour les polynucléaires, le score varie entre 150 et 190. Pour les lymphocytes entre 12 et 40, avec une moyenne de 20.

3) Les Estérases

Elles hydrolysent les sels d'acides Gras. La technique de mise en évidence utilisée est celle de Waschestein et Wolf.

A l'état normal, l'activité estérasique est surtout marquée dans la lignée monocytaire ou réticulaire, ou dans les cellules jeunes de la série granuleuse.

4) Les Phosphatases alcalines leucocytaires : PAL

Il s'agit d'un enzyme de scission appartenant au grand groupe des estérases. L'hydrolyse des monoesters phosphoriques s'effectue en acide phosphorique et alcool ou phénol. La technique utilisée est celle de Kaplow sur les polynucléaires.

C. IMMUNITÉ LOCALE

L'exploration de ce type d'immunité nous parait importante pour rechercher un déficit à ce niveau là, expliquant ainsi la fréquence particulière des infections rhinopharyngées ou digestives.

Salive

Nous avons examiné la salive totale. Elle fut obtenue 1 heure après un repas. L'expectoration de la salive ne fut pas provoquée par des drogues. Elle est recueillie dans des flacons entourés de glace qui contiennent quelques gouttes de merthiolate jouant le rôle d'antiseptique.

Cet échantillon de salive totale contient certes la sécrétion de la parotide, mais aussi celle des glandes sous maxillaires.

Cette salive est mise à dialyser, puis est lyophilisée et concentrée 10 fois avant d'être analysée par immunoélectrophorèse d'une part, par détermination quantitative des immunoglobulines par la méthode de Mancini d'autre part.

Liquide gastrique

Il fut obtenu par tubage.

Liquide Duodenal obtenu également par tubage.

Les sécrétions bronchiques sont étudiées à la suite d'une bronchoscopie. Elle sont légèrement diluées dans 2 à 3 cm^3 de sérum physiologique, puis aspirées et recueillies sur quelques gouttes de meithrolate dans des flacons entourés de glace.

Les méthodes de recueil et les diverses manipulations effectuées pour les liquides gastriques, duodénaux, bronchiques sont identiques que pour la salive. Nous avons effectué une immunoélectrophorèse sur ces différentes sécrétions ainsi qu'un dosage des immunoglobulines dans le maximum des cas.

La détermination des immunoglobulines salivaires est très variable d'un auteur à l'autre. Ceci semble la conséquence de la non similitude des méthodes

- d'exploration ;
- de recueil ;
- de technique.

Les taux d'Ig A pouvant varier de 2, 75 (Tomasi) à 30, 3 mg/100 ml de salive (Brandtzaeg, 1970).

Celui des Ig M est très faible : 0, 043 mg/100 ml de salive (Brandtzaeg, 1970).

Celui des Ig G est variable de 0, 036 mg/100 ml (Brandtzaeg) à 2, 6

L'apparition de l'Ig A salivaire se fait très précocément pendant le premier mois de la vie. Ceci est en contraste avec la lenteur de formation de l'Ig A sérique.

L'absence d'Ig A salivaire chez le nourrisson pourrait être un signe précoce de déficit en Ig A (Le déficit en Ig A sérique étant à cet âge là difficile à porter).

D. AUTRES EXAMENS PRATIQUÉS

I - GROUPAGES

Ils furent pratiqués chez tous les membres de la famille pour déterminer essentiellement la généalogie.

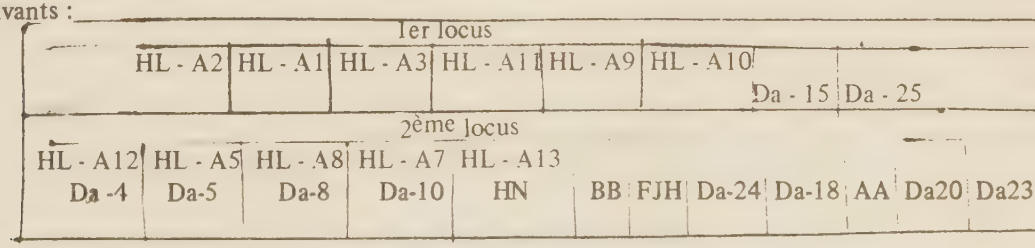
1. Érythrocytaires

Détermination du phénotype érythrocytaire complet.

2. Leucocytaires

Cette détermination s'est effectuée sur les lymphocytes par la technique du lymphocytotoxicité. Il s'agit donc de la même technique, celle qui nous permet d'étudier la résistance lymphocytaire. Il est à noter que les sérums anti-HLA utilisés dans ce but sont monospécifiques et permettent ainsi d'identifier chacun un antigène HLA.

La transmission de ces antigènes est liée à des gènes pouvant siéger sur 2 loci contigus portés par un autosome. Le phénotype HLA de chaque individu sera, par conséquent, composé de 4 antigènes au maximum. Nous avons recherché les antigènes suivants :



3 - Groupage sérique

Il s'effectue grâce à la technique de réaction d'inhibition de l'hémagglutination.

Les phénotypes les plus fréquents chez les caucasoïdes (race de nos témoins) sont les suivants :

Gm (1, -2, -3, -5, 17, 21)	4, 5 % de la population
Gm (1, 2, -3, -5, 17, 21)	4, 5 %
Gm (1, 2, 3, 5, 17, 21)	12 à 14 %
Gm (1, -2, 3, 5, 17, 21)	40 %
Gm (-1, -2, 3, 5, -17, -21)	44 %.

II - EXAMEN CHROMOSOMIQUE

Le caryotype de chacun de nos malades a été établi en utilisant la microtechnique décrite par De Grouchyet collaborateurs.

Le délai de culture est de 72 h au bout duquel on ajoute de la Colchicine qui bloque les mitoses. Les cellules subissent alors un choc hypotonique et une double fixation, et sont étalées sur film d'eau glacée.

Les lames sont colorées au Giemsa et les mitoses photographiées à l'objectif à immersion. Le caryotype est alors établi selon les règles établies selon les conventions de Denver et Londres.

III - RECHERCHE D'ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES PAR IMMUNOFLUORESCENCE SUR NOYAUX DE LEUCOCYTES HUMAINS

E. EXPLORATION FAMILIALE

Tous les examens cités dans les moyens d'exploration furent pratiqués chez tous les membres de chaque famille.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

I A

Van... Paul, né le 11 décembre 1956 est examiné pour la première fois à l'âge de six ans, pour des infections récidivantes et des poussées articulaires inflammatoires.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

- Accouchement normal à terme : poids : 3, 450 Kg
- Croissance normale avec un développement psychomoteur normal
- Ces vaccinations se déroulent sans incident :
  - antivarioLique avec réaction positive normale
  - antidiphtérique et tétanique ayant entraîné une très légère réaction allergique ;
  - antityphique et paratyphique A et B.

HISTOIRE DE LA MALADIE

- *Le début* semble apparaître vers l'âge de 3 ans par une pyodermite importante ;
- De l'âge de *3 à 6 ans*, il présente une multitude d'infections à localisations diverses :
  - *rhinopharyngites*, angines : une dizaine par an ;
  - *bronchites* : 6 à 8 fois par an ;
  - ainsi que quelques *blepharites*.

Pendant *l'année 1962*, deux nouveaux types de manifestations viennent enrichir le tableau clinique :

- une *diarrhée* évoluant de façon intermittente pendant plusieurs mois ;
- un syndrome *polyarticulaire* peu intense, non fébrile avec vitesse de sédimentation globulaire non accélérée régressant sans laisser de séquelles sous cortancyl.

C'est pour toutes ces manifestations pathologiques que l'enfant âgé de 6 ans est examiné pour la première fois par Mr le Professeur Dalous e.. 1962.

On note alors un bon développement : 1, 13 m, 21 kg, pour un enfant de 6 ans.

L'examen met en évidence :

- une conjonctivite et une blépharite importantes ;
- un nez assez encombré ;
- à l'auscultation, des râles bronchiques au niveau des deux bases pulmonaires ; l'examen radioscopique montre une accentuation des travées hilo-phréniques à maximum droit et une légère atélectasie du segment postérieur du lobe inférieur droit.

Par ailleurs, l'examen est normal, on ne retrouve ni rate ni ganglions. Les articulations sont toutes indolores et non limitées.

Sous traitement, ces manifestations disparaissent rapidement.

● En 1963, il existe une légère accalmie, suivie rapidement par une reprise des infections aussi fréquentes. Un nouvel épisode diarrhéique très sévère motive son hospitalisation.

Pendant son séjour en clinique, un bilan biologique effectué révèle les éléments suivants :

- à l'hémogramme : présence d'une neutropénie (6000 globules blancs avec 30 % de polynucléaires) ;
- à l'électrophorèse sur papier : une hypogammaglobulinémie à 5 % :

protides : 59, 4 g/l
albumine : 59 %
globulines α : 6
" α_2 : 15
„ β : 14
γ : 5

Ce taux, relativement bas, de gammaglobulines, amène à pratiquer une immunoélectrophorèse (Dr de Boissezon). L'analyse immuno-électrophorétique du sérum confirme le déficit extrême en gammaglobulines . on peut cependant mettre en évidence un trait gamma-G visible avec certains immunosérums et correspondant à une quantité extrêmement faible de gamma-G. Le déficit porte également sur la gamma-A non visible même avec des immun -sérums spécifiques. Par contre, la gamma-M est présente à un taux nettement augmenté.

● Devant ce déficit humoral, un traitement substitutif à base de gammaglobuline est entrepris en novembre 1963.

Malgré ce traitement une *varicelle* très importante survient, durant plus de 2 mois, avec des éléments crouteux suintants se surinfectant, avec de nombreuses poussées évolutives. Une complication occulaire sévère à type de *Kératite* est liée à la présence de plusieurs éléments varicelleux au niveau de la cornée. Cette kératite est bilatérale mais prédomine surtout à droite. Des pansements occlusifs associés à des antibiotiques locaux sont appliqués pendant plusieurs mois.

● Pendant les années 1964-1965 : les infections restent très fréquentes :

- occulaires : conjonctivites, blépharites.
- respiratoires, principalement bronchiques nécessitant des traitements antibiotiques et plusieurs cures climatiques à Cauterets.
- la diarrhée a persisté de façon intermittente de l'âge de 6 à 8 ans, puis d'avril 1964 à octobre 1965, une accalmie est notée, mais récidive à nouveau : 3 à 4 selles molles par jour, très abondantes.

Vers le mois de janvier 1965, le syndrome articulaire réapparaît: D'abord poussées de polyarthralgie, accentuées à la marche, ces manifestations vont se localiser rapidement (mars 1965) au niveau des genoux créant une impotence fonctionnelle considérable. Les deux genoux sont augmentés de volume, chauds ; on note une hydarthrose, une amyotrophie importante des quadriceps : les mouvements de flexion extension sont très limités.

Devant la survenue d'une nouvelle poussée articulaire, il est hospitalisé en juin 1965 à l'âge de 9 ans.

L'examen articulaire (Professeur Arlet) montre des signes très nets de polyarthrite chronique avec épanchement bilatéral. La ponction d'un genou a retiré un liquide louche, inflammatoire.

Le bilan biologique fut le suivant :

- La vitesse de sédimentation reste non accélérée : 5 mm à la première heure, 12 à la deuxième. La fibrinémie est à 2, 5 gr/l.
- L'électrophorèse sur papier montre une élévation des α 2 globulines (14, 3 %). Un taux de gammaglobulines à 7 %.
- Les antistreptolysines sont à 50 U.
- Les clichés radiographiques des deux genoux montrent peu de modifications au niveau des deux articulations. La ponction des deux genoux retire un liquide louche de type inflammatoire.

Le diagnostic de *polyarthrite chronique évolutive* est alors porté et un traitement associant aspirine, sels d'or (allo chrysine : les sels sont prescrits à la dose de 2, 5 cg par semaine pendant 1 an pour obtenir une dose totale de 1, 20 gr.),

hydrocortisone intra-articulaire est institué parallèlement aux injections de gammaglobulines.

Malgré le traitement (injection de 10 cc de gammaglobulines à 10 % chaque 20 jours), les infections rhinopharyngées et bronchiques persistent nécessitant des traitements antibiotiques fréquents. Les infections oculaires sont peu modifiées. En décembre 1965, on note une rechute de la diarrhée.

En 1966, il est revu en consultation. Outre les douleurs au niveau des genoux, il en existe au niveau des articulations du membre supérieur en particulier de poignets, et des doigts, coudes.

Son développement, malgré les épisodes infectieux récidivants est satisfaisant : 1, 30 m, 28, 8 Kg.

L'examen montre de gros genoux avec hydarthrose et une amyotrophie des quadriceps. La gêne fonctionnelle est cependant minime et l'enfant marche bien. Les autres articulations paraissent normales. L'abdomen est balloné mais indolore. On note une infection oculaire importante. L'examen radioscopique ne montre pas de modifications de l'image pulmonaire par rapport aux examens antérieurs.

Au point de vue *biologique* :

- La vitesse de sédimentation demeure non accélérée : 5 à la première heure, 14 à la deuxième ;
- L'hémogramme montre toujours une neutropénie (5. 750 globules blancs, 32 % de poly-neutro) ;
- A l'électrophorèse, le taux des gammaglobulines est nul.

Ce bilan biologique sera complété, quelques mois après (7/66). O.. a pratiqué alors :

- une nouvelle immunoélectrophorèse : les traits de précipitations correspondants aux gamma-G et gamma-A sont absents, seuls persistent les traits de gamma-M ;
- un dosage par immunodiffusion :

Ig A = 1 %
Ig G = 4, 5 %
Ig M = 97, 5 %

Un bilan immunologique :

- Antistreptolysines 0 : 25 U ;
- Dosage des anticorps antityphiques et paratyphiques : agglutinines antityphiques et paratyphiques O et H : réaction négative à 1/10 c.
- recherche des isohémagglutinines anti B (enfant A Rh positif)

N = O
P = O

- les réactions de Waaler-Rose et au latex furent négatives.

Depuis 1966, il n'existe plus de douleurs articulaires.

● Les infections se rejètent jusqu'en 1969 aussi fréquentes :

- succession de bronchite à répétition. L'enfant tousse perpétuellement, d'une manière très importante, entrainant très souvent une insomnie nocturne. Il existait une expectoration souvent mucopurulente évoquant une dilatation des bronches.
- de très nombreuses conjonctivites purulentes sont notées ; il existe un écoulement nasal perpétuel. L'absence d'atteinte des amygdales à type d'angine ou de pharyngite, contraste avec l'atteinte des voies respiratoires basses ou hautes, ou des yeux.

Il reçoit toutes les 3 semaines, 20cc de gamma-globulines à 16, 5 % avec une association d'antibiotiques à large spectre environ 15 jours par mois.

Le 4 Avril 1969, une IE est pratiquée : hypogammaglobulinémie très importante avec un trait très fialbe des gamma-G, non visibilité des gamma-A et des gamma-M.

Ig G : 16 %
Ig A : 20, 5 %
Ig M : 20, 5 %

● Depuis 1970, les infections bronchopulmonaires semblent devenir moins fréquentes et moins intenses. Les injections de gamma-globulines sont renouvellées avec la même fréquence. La quantité est augmentée à 24 cc.

Cet enfant qui jusqu'alors n'avait eu une simple scolarité par correspondance, peut être mis pensionnaire dans un collège en 4ème commerciale.

Le 22 Janvier 1971, il est revu en consultation. Il est âgé de 14 ans. Il existe, malgré le passé très lourd d'infections, un développement staturo pondéral satisfaisant : il pèse 42 Kg, mesure 1, 40 m; sa température est normale.

On ne note aucun signe fonctionnel, aucune infection. L'auscultation pulmonaire est normale. Les amygdales sont atrophiques. Il n'existe aucune adenopathie décelable. Le volume du foie et de la rate est normal.

● *Du point de vue articulaire* : toutes les articulations sont indolores.

Au niveau des genoux : des sequelles minimes peuvent être notés avec une augmentation légère du volume de ceux-ci. Il n'y a pas d'hydarthrose, ni d'amyotrophie du quadriceps. Tous les mouvements sont normaux.

Radiologiquement : de face, l'interligne est élargie, mais on ne voit aucune image d'ulcération - déminéralisation régionale modérée.

de profil, ulcération très nette dans le compartiment postérieur des condyles du genou gauche et plus discrète dans la même zone à droite.

Au niveau des mains : il existe une légère déformation, non douloureuse, sans limitation des mouvements.

Radiologiquement : les interlignes carpiens sont normaux des 2 côtés. Il n'y a pas la moindre ulcération. Il existe peut-être une légère déminéralisation en bande des deux côtés au niveau des interlignes métacarpophalangiens, à un moindre degré des interphalangiennes proximales et peut-être également au niveau du massif carpien droit.

Les autres articulations sont normales.

Il existe donc des séquelles minimes du PCE, actuellement non évolutive depuis 1966, soit 4 ans 1/2.

● Toute diarrhée a disparu . L'acuité visuelle est très basse, principalement de l'œil droit ou la kératite varicelleuse avait été la plus importante. La dernière injection de gamma-globulines a été faite le 31-12-70 soit 22 jours avant les examens biologiques.

EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE

I - Immunité Humorale (tableau n° 5)

A - Étude des immunoglobulines

1. Électrophorèse

Hypogammaglobulinémie à 11 % sur 64 g/l de protides

2. Immunoélectrophorèse

Importante hypogammaglobulinémie pour cet âge

3. **Dosage des immunoglobulines**

Ig G : 38 % soit 4, 5 g/l
Ig A : 1, 5 % soit 0, 03 g/l
Ig M : 32 % soit 0, 3 g/l

4. **Titrage des chaines légères**

Kappa : 40 %
Lambda : 45, 2 %

5. **Dosage de l'antigénécité Gm et Inv (tableau n° 7)**

Gm : . *Présence des facteurs Gm (1, 2,17) non présents chez les parents ;* leur taux sont inférieurs à celui du témoin ;

. *Absence des facteurs Gm (3, 5, 10, 11, 14, 25)* présents chez les 2 parents ;

. *Absence également du facteur Gm (21).*

Inv : Le titre d'inhibition est diminué ; titre : 128 (témoin : 312).

6. **Titrage des chaines gamma-3**

Très diminué.

B - Dosage des anticorps

1. **Naturels**

(groupe A)
Titre:nul des anti B en milieu salin
:2, soit pratiquement nul, en milieu papaïné.

2. **Immuns**

- AC de la poliomyélite : très faible (mais l'enfant n'a pas été vacciné)
  - pour le virus I et II titre : 20
  - pour le virus III titre inférieur à 20.
- Le dosage des autres AC donne, dans tous les cas, des titres nuls :
  - ASLO
  - rubéole
  - oreillons
  - herpes
  - grippes
  - AC hétérophile
  - adénovirus.

- Nous retrouvons seulement un titre faible d'AC de la rougeole : 40 ± 80 (cette affection n'avait pas été signalée du point de vue clinique).

II - Étude du système lymphoïde (tableau n°6)

A - Morphologique

1. **Au niveau du sang périphérique :**
   - Lymphocytes : 2.115/mm^3 dont 1800 petits et 315 grands lymphocytes
   - Plasmocytes : 1 % soit 45/mm^3

2. **Au niveau de la moelle**
   - Absence complète de plasmocytes
   - présence de 22 % de lymphocytes

3. **Une biopsie ganglionnaire** n'a pas été pratiquée car le malade n'a jamais été hospitalisé.

B - Fonctionnelle : Immunité cellulaire

1. **Test de transformation blastique à la PHA** ne montre pas d'anomalie puisque :
   à la dilution 1 le taux est de 80 %
   1/10, le taux est de 53, 8 %
   1/100, le taux est de 6, 4 %

2. **Test de transformation blastique à la tuberculine** révèle un taux très bas. Il n'existe pas de transformation des lymphocytes avec cet antigène. Cette négativité est parallèle avec le résultat de l'intradermo réaction.

3. **Intradermoréactions :**
   - *à la tuberculine* : négative
   - *à la Candidine* : négative.

4. **Test au DNCB**
   Non pratiqué

5. **La résistance lymphocytaire**
   - *aux sérums hétérologues* d'origine humaine ou canine, est normale ;
   - *aux sérums homologues* ne révèle pas d'anomalie.

6. **PAS lymphocytaire**
   Baisse très importante du score : 7 (normale)

III - Immunité locale :

Salive :

- Immunoélectrophorèse : présence d'albumine, de traces d'α_2 globuline, de transferrine et d'une quantité faible d'Ig A et d'Ig G globulines.
- Dosage des immunoglobulines :

Ig G : 0, 15 % soit 18 mg/l

Ig A : inférieur à 0, 05 % soit inférieur à 1 mg/l

IV - Autres examens

A - Dosage du complément normal

- par la méthode de Soulier en unités 50 % : 64, 4 %
- par dosage immunologique par diffusion en gélose du composant C'_3, C'_4 (β_1 AC) du complément ; taux : 100 % de la normale.

B - Réaction de Waaler Rose : négative

C - Test du latex : négatif

D - Recherche d'AC antinucléaires : négatif

E - Prélèvements bactériologiques divers montrent une flore banale.

F - Caryotype : volumineux satellites sur un élément du groupe D et sur un élément du groupe G.

IB

Van... Jacques est le dernier enfant de la famille. Il présente comme son frère Paul, des infections à répétition.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

Sa naissance a été normale, le 4 août 1962, à terme, il pesait 3, 500 Kg.

Il a eu comme maladies infectieuses :

- la varicelle en 1963 à la même période que Paul, mais ici sans gravité. Il était alors âgé de 1 an.
- la rougeole en 1964, compliquée d'une otite.

Du point de vue des vaccinations, la variole fut effectuée avec un résultat positif. En 1967, il a reçu d'une manière correcte, les injections de D. T. Coq avec rappel.

HISTOIRE DE LA MALADIE

• A l'âge de *4 mois,* il est hospitalisé dans une clinique pour une deshydratation secondaire à une gastroentérite. En quelques jours, tout rentre dans l'ordre.

Il est examiné pour la première fois en avril 1965 à l'âge de 2 ans 1/2 par le Pr. Dalous.

Depuis sa rougeole en 1964, il existe une constipation permanente, importante, accompagnée parfois de douleurs abdominales. A deux reprises sont survenues des poussées fébriles accompagnées d'une éruption de prurigo strophulus.

Son examen montre un bon état général, un développement staturo pondéral normal.L'examen clinique est entièrement négatif. Cette constipation semble liée à un facteur spasmodique. Un traitement à base de paraffine et d'antispasmodique est entrepris. Ceci entraînera une régularisation du transit.

• Vers *l'âge de 3 ans,* les angines, les infections rhinopharyngées se répètent et deviennent de plus en plus importantes et fréquentes.

Plus tard seront notées des laryngites multiples ainsi que des conjonctivités purulentes rétrocédant difficilement malgré les antibiotiques et les collyres.

Étant donné le contexte familial d'agammaglobulinémie (son frère Paul) et la répétition des infections des examens biologiques à la recherche d'un déficit immunitaire humoral est demandé.

Le 4-10-67 l'électrophorèse révèle une absence complète en gammaglobulines. Une Immuno-électrophorèse avec dosage des immunoglobulines confirme le déficit total très profond portant sur les 3 groupes d'immunoglobuline.

Le tracé IE révèle une image d'agammaglobulinémie.

Dosage : IgG 2 %
IgA < 0, 5 %
IgM < 0, 5 %
IgD présente

Devant la confirmation d'une agammaglobulinémie totale, un traitement substitutif est entrepris par des gammaglobulines, 6 à 8 cc toutes les 3 semaines.

Les infections se répètent mais avec une gravité et une fréquence moindre angine, laryngite, conjonctivite, bronchopneumopathie, otites. Très rapidement les bronchopneumopathies deviennent très rares, de même que les otites.

Il existe une prédisposition très particulière pour les laryngites et angines.

Les doses de gamma-globulines sont progressivement augmentées en fonction de la croissance de l'enfant.

Ces infections n'ont pas entravé la vie scolaire normale de l'enfant comme pour son frère Paul. Jacques va en classe assez régulièrement depuis l'âge de 6 ans.

Les IE pratiquées 3 semaines après 1 mg de gamma-globulines ont confirmé à plusieurs reprises l'importance du déficit en Igl.

	11-I-1968	4-IV-1969
Tracé d'agammaglobulinémie Traces de gamma-A et gamma-G les gamma-D sont normales		Faible visibilité des gamma-G non visibilité des gamma-A, gamma-M
Dosage	IgG : 6 % Ig M : < 0, 5 % Ig A < 0, 5 %	Ig G : 11 % Ig M : < 0, 5 % Ig A : < 0, 5 %

Depuis 1970, les infections se renouvellent moins souvent, sont bien contrôlées par l'injection de gamma-globulines, par la prise d'antibiotiques et parfois de corticoïdes.

En raison de ses conjonctivités récidivantes, il est suivi régulièrement par un ophtalmologiste qui note un astigmatisme hypermétrope à peu près égal des yeux et une dystrophie cornéenne bilatérale symétrique (peut-être en rapport avec son hypogammaglobulinémie).

* * *

Il est revu en consultation le 22 Janvier 1971

Son état général est satisfaisant, il présente un bon développement staturo pondéral. L'examen digestif est négatif. Quelques adénopathies cervicales, très petites sont notées. Il n'existe pas d'hypertrophie des amygdales, qui sont pratiquement absentes, contrastant avec la répétition des angines. L'examen articulaire est négatif. La dernière injection de gamm..-globuline se situe 16 jours avant l'exploration immunologique.

EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE

I - Immunité Humorale (tableau n° 5)

A - Étude des immunoglobulines

1. Electrophorèse

Hypogammaglobulinémie à 9 % sur 41, 6 g/l de protides

2. Immunoélectrophorèse

Importante hypogammaglobulinémie anormale pour cet âge.

3. Dosage des immunoglobulines

Ig G : 38 % soit 4, 5 g/l
Ig A : 0, 5 % soit inférieur à 0, 01 g/l
Ig M : 24, 5 % soit 0, 2 g/l.

4. Titrage des chaines légères

Kappa : 40 %
Lambda : 48, 8 %

5. Dosage de l'antigénécité Gm et Inv (tableau n° 7)

Gm : . *Présence de 3 allotypes, non retrouvés chez les parents* : Gm (1, 2 17)

Leur concentration est plus faible que chez le témoin.

. *Absence des facteurs Gm (3, 5, 10, 11, 14, 25)* présents chez les 2 parents

. Absence également du facteur Gm (21)

Inv : titre d'inhibition diminué à 128 (témoin 512)

6. Titrage des chaines gamma-3

Très diminué.

B - Étude des anticorps

1. Naturels

Dosage des anti B (groupe A). En milieu salin : taux nul ; papaïné : taux pratiquement nul : titre 2.

2. Immuns

. AC antipoliomyélitique sont absents (mais l'enfant n'a pas reçu de vaccination contre la poliomyélite).

. Le titrage des AC suivants est pratiquement nul

- ASLO
- rubéole
- herpes
- adenovirus
- oreillons
- grippes
- AC hétérophile

. Cependant la rougeole qu'il a présenté il y a 6 ans, a entrainé la production d'un taux faible d'AC (titre à 40).

II - Étude du système lymphoïde (tableau n° 6)

A - Morphologique

1. Au niveau du sang périphérique :

- Lymphocytes : 1484/mm^3 dont 1244 petits, 240 grands lymphocytes
- Plasmocytes : 1 %

2. Au niveau de la moelle

- Absence de plasmocytes
- présence de 20 % de lymphocytes

3. Une biopsie ganglionnaire n'a pas été effectuée car, comme son frère, il n'a jamais été hospitalisé.

B - Fonctionnelle

1. Test de transformation blastique à la PHA est normal pour toutes les dilutions

2. Test de transformation blastique à la tuberculine est négatif, en accord avec les résultats de l'intradermo-réaction

3. **Intradermoréactions**

- à la tuberculine : négative
- à la Candidine : négative

4. **Test au DNCB** : non pratiqué

5. **La résistance lymphocytaire**

- aux sérums hétérologues d'origine humaine ou canine,
- aux sérums homologues, est normale.

6. **PAS lymphocytaire**

Score très abaissé à 9.

III - Immunité locale

Salive :

- Immunoélectrophorèse : présence d'albumine, de transferrine, et de traces de gammaglobulines ;
- Dosage des immunoglobulines :
  Ig G : 0, 08 % soit 9, 6 mg/l
  Ig A : inférieur à 0, 05 % soit inférieur à 1 mg/l

IV - Autres examens

A - Dosage du complément normal :
- par la méthode de Soulier
- par dosage immunologique par diffusion en gélose du complément C'3 C'4

B - Réaction de Waaler Rose : négative

C - Test au latex : négatif

D - Recherche d'AC antinucléaires : négative

E - Prélèvements bactériologiques divers : flore banale

F - Caryotype : comme son frère, volumineux satellites sur un élément du groupe D et sur un élément du groupe G.

ENQUETE FAMILIALE

A. Nous apprenons, par l'interrogatoire que dans cette famille, le fils aîné Antoine, est décédé dans un tableau d'infections chroniques : observation Ic.

Vers l'âge de 1 an, débutent des infections à répétition, à type : rhinopharyngites, otites, bronchites.

Elles vont se répéter les années suivantes avec une extrême fréquence. Les infections pulmonaires entrainent rapidement des dilatations des bronches, et un tableau de suppuration pulmonaire chronique.

. *En Mars 1955, à l'âge de 7 ans,* il se plaint de douleurs articulaires importantes au niveau des genoux et des poignets. Ils sont augmentés de volume ; la douleur spontanée entraine une impotence fonctionnelle. Le diagnostic de "Rhumatisme articulaire aigu" est alors porté. Aucun examen biologique ou radiologique n'est pratiqué.

Un traitement par la phénylbutazone entrainera la disparition des douleurs en quelques semaines.

Le 20 juin 1955, il est hospitalisé dans un tableau d'anémie très sévère, d'apparition très rapide.

- A son entrée : - état général très mauvais
  - paleur impressionnante
  - absence d'hyperthermie.

- Cliniquement : pas d'adénopathies, de splénomégalie, de syndrome hémorragique.

- Biologiquement :

1. L'némogramme confirme l'anémie : GR à 1500000, révèle un chiffre normal de GB : 8000 avec 80 % de polynucléaires.
2. Le temps de saignement et de coagulation sont normaux
3. Le médullogramme :

   Absence d'éléments anormaux éliminant une hémopathie maligne ;

   présence d'une érythroblastose de régénération.
4. Recherche étiologique d'une anémie hémolytique :

   Résistance globulaire : normale, éliminant une maladie de Minkowski-Chauffard

   Test de Coombs positif

   Recherche d'AC antiérythrocytaires : positif

   Mise en évidence d'**AC "bloquants".**

Le diagnostic d'anémie hémolytique par AC "bloquants" est donc porté. En 1955, la cause de ces AC bloquants avait été rapportée à la phénylbutazone que prenait cet enfant pour ses douleurs articulaires.

Après de nombreuses transfusions, l'enfant quitte le service.

Le 3 août 1956, à l'âge de 8 1/2 ans, il est rehospitalisé dans un tableau de detresse respiratoire gravissime avec dyspnée, cyanose, hyperthermie. . Cette symptomatologie étant la résultat de la répétition des bronchopneumopathies ayant entrainé un état de cœur pulmonaire chronique. Cet enfant décède rapidement, lors de son admission, malgré la réanimation pratiquée.

* * *

B. Cette enquête a porté sur les membres de la famille par l'interrogatoire. Nous n'avons pas retrouvé d'autres sujets présentant une telle symptomatologie infectieuse.

Notre étude immunologique a porté essentiellement sur le père, la mère et la sœur de Jacques et Paul. (voir tableaux 5, 6, 7, 8).

• *Le père* : est en excellente santé ; il n'a reçu aucune vaccination (origine belge) L'immunité humorale est normale :

- tant du point de vue des immunoglobulines
- que des AC naturels ou immuns (nous retrouvons seulement des AC résiduels de la rougeole, qu'il avait présenté cliniquement).

L'immunité cellulaire ou locale est normale. Le caryotype révèle, comme chez ses 2 fils, des volumineux satellites sur un élément du groupe D et sur un élément du groupe G.

• *La mère* : n'a jamais eu d'infections à répétition. Elle a été vaccinée avec succès contre la variole. Son examen clinique est normal.

L'exploration de l'immunité cellulaire, humorale, locale est pratiquement normale. Parmi les titrages d'AC, nous retrouvons également la présence d'un taux d'AC résiduel de la rougeole (affection présentée cliniquement).

Cependant soulignons :

1. La baisse du score PAS lymphocytaire à 8 ;
2. La positivité du test de transformation blastique à la tuberculine en accord avec la positivité de l'intradermoréaction.

• *Monique* est la seule fille de la famille, née en 1950, entre Antoine actuellement décédé et Paul.

Aucun incident pathologique n'est à signaler. Elle a reçu toutes les vaccinations correctement, en particulier le BCG. Son examen clinique est normal.

- Exploration de l'immunité humorale : normale
  - des immunoglobulines
  - mais aussi des titrages d'AC : - immunisation moyenne pour la poliomyélite ;
  - AC élevés de la rubéole, de la rougeole, des oreillons, de la grippe A_2 HK et A_2 65.

- L'Immunité locale et cellulaire est normale. (remarque : le BCG n'a pas entrainé une positivité de l'intradermoréaction à la tuberculine, ni de la transformation blastique à cet antigène).

Résumé

Dans cette famille : les 3 garçons sont atteints d'un déficit profond en immunoglobulines

- *I_A : Paul : . Au cours de l'évolution, apparition d'un syndrome de malabsorption digestive, d'une polyarthrite rhumatoïde.*
- *I_B Jacques présente une symptomatologie typique d'infections à répétition.*
- *Chez Antoine : constatation également des infections ayant entrainé son décès mais aussi d'une anémie hémolytique et d'une polyarthrite rhumatoïde.*

La remarque immunologique essentielle chez Jacques et Paul : apparition des facteurs Gm (1, 2,17) absents chez les 2 parents et la sœur.

* * * * *

IMMUNITÉ HUMORALE

	PERE	MERE	MONIQUE	PAUL	JACQUES
A. IMMUNOGLOBULINES					
1. Électrophorèse					
- protides g/l	70	65	65	64	41
- γ mg %	18	17	16	11	9
2. Immunoélectrophorèse : Ig G	N	N	N	diminué	diminué
Ig A	N	N	N	Absent	Absent
Ig M	N	N	N	Absent	Absent
3. Dosage en % Ig G	123	142	156	38	38
Ig A	135	118	165	1,5	< 0,5
Ig M	100	122	220	32	24,5
4. Titrage des chaines					
en % κ	160	160	176	40	40
λ	150	150	167	45	49
B. TITRAGE DES ANTICORPS					
1. Naturels anti B Salin	64	32	64	0	0
anti B Papainé	128	64	128	2	2
2. Immuns					
. Antipolio virus I	20	40	20	20	< 20
" II	< 20	< 20	20	20	< 20
III	< 20	< 20	80	< 20	< 20
. ASLO	< 50	< 50	100	< 50	< 50
. Rubéole	20	< 10	640	20	20
. Rougeole	160	320	320	40	40
. Herpes	< 8	< 8	< 8	< 8	< 8
. Oreillons	< 10	40	160	< 20	< 10
. Adenovirus	–	–	–	–	–
. Grippes A_2 65	< 10	< 10	160	< 20	< 10
A_2 HK	< 10	10	80	20	< 10
B	< 10	20	40	10	< 10
S	< 10	10	20	10	< 10
. Paul et Bunnel	10	–	20	–	–

TABLEAU V

IMMUNITÉ CELLULAIRE

	PERE	MERE	MONIQUE	PAUL	JACQUES
Taux lymphocytes/mm^3	2 500	2 000	1 800	2 125	4 800
RÉACTIVITÉ LYMPHOCYTAIRE					
- T.B.S.	1, 8	0, 7	1, 4	1, 8	2
- T.T.B. à la PHA %					
1	69	85, 4	92	80	72, 2
1/10	69, 6	64	44	79, 6	53, 8
1/100	16, 2	1, 8	14, 2	6, 4	6, 8
1/1000	1, 8	1, 4	5, 4	2	2, 4
1/10000	1, 8	1, 2	1, 8	0, 6	1, 4
-T.T.B. à la tuberculine %					
1	0, 8	3	1, 2	0, 4	1
1/10	1, 4	3, 2	1, 2	1, 2	1, 6
1/100	0, 4	1, 4	1, 2	1, 6	
1/1000	1, 6	1, 8	2	1, 6	1, 6
1/10000	0, 4	0, 6	1, 4	1, 4	2
-I.D.R. Tuberculine	—	++	—	—	—
Candidine	+	—	+	—	+
RÉSISTANCE LYMPHOCYTAIRE					
Hétérologues n° :					
Humains : 335	10	10	10	10	10
178	256	2000	2000	256	2000
870	5000	5000	1000	1000	1000
142	3200	1500	3200	1600	1600
Canins : IP	16	16	16	8	8
330	10	10	10	10	10
331	10	10	10	0	10
Homologues					
A_3	128	0	128	128	128
T_1	2048	8	2048	2048	2048
G_6	32	32	32	32	32
C_8	128	64	64	128	64
P.A.S. LYMPHOCYTAIRE (Score)	8	8	10	7	9

TABLEAU VI

FAMILLE VAN...

ANTIGÉNICITÉ DES FACTEURS Gm : TITRAGE EN PARALLELE DES PRÉLEVEMENTS EFFECTUÉS EN 1968 ET 1971

Dilutions	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	8192	...	...	...	...
1968 ♂	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1971 ♀	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
⊙	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
T.Gm(-1)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
T. Gm(1)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3
1968 ▲ P	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3	3	3	3	3	3
1971 ▲ P	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3	3
1968 ▲ J	–	–	–	–	-	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3	3	3	3	3
1971 ▲ J	–	–		–	-	-	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3	3

Gm (1)

Dilutions	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	8192	..	. .	..	
1968 ♂	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1971 ♀	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
⊖	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
T. Gm(-2)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
T. Gm(2)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3
1968 ▲ P	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1971 ▲ P	–	–	–	–	–	–	–	–		0, 5	1	1,5	2	2,5	3	3	3
1968 ▲ J	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3	3	3	3	3	3	3
1971 ▲ J	–	–	–	–	–	–	–		–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3	3

Gm(2)

Dilutions	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	8192
1968 ♂	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1971 ♀	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
⊙	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
T. Gm(-17)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
T. Gm(17)	–	–	–	–		–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3
1968 ▲ P	0,5	1	0,5	2	2,5	3	3	3	3	3	3	3	3
1971 ▲ P	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3	3
1968 ▲ J	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3	3	3	3	3	3	3
1971 ▲ J	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3	3

Gm (17)

Dilutions	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	8192
1968 ♂	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1971 ♀	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
⊙	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
T. Gm(-21)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
T. Gm(21)	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3
1968 ▲ P	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1971 ▲ J	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Gm (21)

Gm (3)

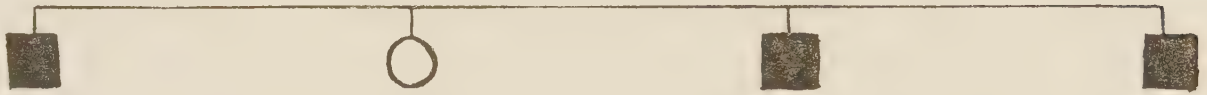
Dilutions	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	8192	...
1968 ♂	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	
♀	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	
1971 ⊙	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	
T.Gm(-3)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
T.Gm(3)	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3	
1968 ▲ P	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
1971 ▲ J	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
1968 ♂	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3
♀	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3
1971 ⊙	–	–	–	–	–		–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3
T. Gm(-5)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
T.Gm(5)	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1	1,5	2	2,5	3
1968 ▲ P	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1971 ▲ J	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Gm (5)

FAMILLE VAN... (tableau 8)

- A, CCDēē , MS, P_1, Kell-, Le (a +b-), Fya-
- HLA_2, FjH, X, D_A20
- Gm (-1, -2, 3, 5, 10, 11, 14, 25, -17, -21)
- Inv : +1
- Hp 22 Tf : C

- A CcDēē , MN s̄s, P_1, Kell-, Le (a- b-), Fy a+
- HLA_1, HLA_8, HLA_1, BB
- Gm (-1, -2, 3, 5, 10, 11, 14, 25, -17, -21)
- Inv : -1
- Hp 22 Tf : C



Antoine

†

Monique

- A CcDēē, MS, P_1, Kell-, Le (a+ b-), Fya-
- HLA_1, HLA_8, X_1, DA_{20}
- Gm (-1, 2, 3, 5, 10, 11, 14, 25, -17, -21)
- Inv : +1
- Hp : 22 F Tf :C

Paul

-A CcDēē, MS, P_1, Kell-, Le (a-b-), Fya+
- HLA_2, FjH, HLA_1, BB
- Gm (1, 2, -3, -5, -10, 11, -14, 17, 21)

Inv+ 1

- Hp : 22 Tf : C

Jacques

- A, CcDēē, MN, S, P_1, Kell-, Le (a-b-), Fya-
- HLA_2, FjH, HLA_1, HLA_8
- Gm (1, 2, -3, -5, -10, -11, -14, 17, -21)

Inv + 1

- Hp : 22 Tf : C

OBSERVATION No II (nº 939/67)

Pey... Michel, né le 2 Mai 1964, fut hospitalisé à l'âge de 3 1/2 ans, dans le service des Maladies de la première enfance pour des infections à répétition.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

— Sa naissance a été normale, à terme. Il pesait 3, 150 Kg.

— Il a reçu les vaccinations antidiphtérique , antitétanique, antipolyomyélite, anticoquelucheuse. Par contre, le BCG et la vaccination antivariolique n'ont pas été pratiquées.

— Les maladies infectieuses de l'enfance se sont déroulées sans incident :

- rougeole à l'âge de 2 ans ;
- rubéole
- varicelle à 2 1/2 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE

• Le début se situe en *avril 1966,* à l'âge de 2 ans où il présente une bronchopneumopathie évoluant favorablement sans antibiotiques, suivie rapidement par une infection des végétations adenoïdes.

• *Mai-Juin 1966,* hospitalisé pour une infectio.. pulmonaire importante, il présente alors de très nombreuses otites à répétition ayant nécessité une très forte antibiothérapie associée à une corticothérapie.

Devant l'altération de l'état général, et les i fections multiples il est placé dans un centre héliomarin de juin 1966 à juin 1967 pendant 1 an :

- d'avril en août : épisodes fébriles d'infections bronchiques, à répétition s'accompagnant d'otorrhée chronique, suivie d'une période calme, ou l'enfant se développe normalement.
- en novembre : reprise des infections pulmonaires
- en Janvier : persistent toujours les signes d'infection pulmonaires
- en Février : 2 épisodes d'otites. Des examens biologiques pratiqués semblent avoir révélé un déficit en gamma-globuline. Il sera commencé dès cette période des injections de gamma-globulines mais qui ne seront pas continuées.
- en avril : ablation des végétations
- en mai : otorrhée chronique s'accompagnant toujours de rhinorrhée chronique.

Pendant 2 mois, juillet-aout 1967, aucun incident n'apparait. Il ne suit aucun traitement.

En août 1967, il est replacé dans un autre aérium à Antibes qui rapidement le transfère à l'hôpital pour un épisode bronchitique. Il existe une otorrhée chronique et fétide. On peut retenir :

- une leuconeutropénie 1600 GB avec 5 % PN
- une hypogammaglobulinémie à 3 % à l'électrophorèse.

Le 20 septembre 1967, âgé de 3 1/2 ans, il est hospitalisé.

. A l'entrée, ce jeune garçon présente un état général médiocre, il est pâle, asthénique sub-fébrile et l'on constate d'emblée une otorrhée purulente et une rhinorrhée.

L'examen clinique est pauvre en renseignements : il existe un retard statural (-2 déviations standards) et pondéral (-1, 5 déviation standard).

Par contre, on ne retrouve pas d'adénopathies ni d'hépatosplénomégalie. Les amygdales sont de volume normal, non infectées. L'examen ORL objective une otite chronique droite avec perforation du tympan. Enfin l'examen des différents appareils, respiratoire, cardiaque, neurologique et digestif est normal.

. L'exploration immunologique fut la suivante :

I - IMMUNITÉ HUMORALE

A - Étude des immunoglobulines

1. Électrophorèse

Très forte hypogammaglobulinémie à 2 % sur 75 g/l de protide

2. IE : agammaglobulinémie majeure

3. Dosage

Ig G : 8, 5 %
Ig A 20, 5 %
Ig M : 35 %

B - Dosage des AC

1. Naturels

Taux très bas, pratiquement nuls

2. Immuns

- ASLO : 50u
- AC antipoliomyélitiques : absence d'AC neutralisant les virus anti-poliomyélitiques des 3 types I, II et III, malgré une vaccination correctement effectuée.

II - ÉTUDE DU SYSTEME LYMPHOIDE

1. **Hémogramme** :lymphocytes : 6 130 par mm^3

2. **Myélogramme** : Absence de plasmocytes ; lymphocytes : 25 %

3. **Biopsie ganglionnaire (n° 45 889)**

Absence complète de centre clair, la pulpe ganglionnaire est formée de cellules lymphoblastiques et de cellules réticulaires réparties sans ordre. Absence de plasmocytes.

4. **Cuti réaction tuberculinique** : négative

III - AUTRES EXAMENS

- Prélèvements auriculaire et nasal : culture pure de pyocyaniques
- Radiographie pulmonaire : surcharge hilaire bilatérale
- Radiographie des sinus et des mastoïdes : pas d'anomalie.

*
* *

L'otorrhée est traitée avec succès par de très fortes doses d'antibiotiques. Un traitement substitutif est alors entrepris à base de gammaglobulines 100 mg/kg toutes les 3 semaines.

. Malgré ce traitement, il va présenter pendant les 3 mois suivants :
  - une bronchopneumopathie
  - une salmonellose du groupe B(Brandebourg)

Les immunoélectrophorèses et les dosages des Ig immunoglobulines pendant cette périodesontsans variation.

. La dose des gammaglobulines est alors augmentée à 150 mg/kg ; des injections tous les 10 jours. Celles-ci ne seront jamais interrompues ou modifiées.

Ceci a pour effet de faire disparaitre les infections pendant 9 mois, puis à nouveau des otites, des bronchites, des diarrhées réapparaissent, mais avec une fréquence diminuée.

En septembre 1969, âgé de 5 1/2 ans, son état général est satisfaisant, mais il présente une omphalite, traitée par des désinfectants :

. une suppuration à la suite d'une intervention pour phimosis
. un panaris
. quelques épisodes de bronchites, de rhinopharyngites.

Le taux de ses gammaglobulines à l'électrophorèse est normal : 16 %, contrastant avec les perturbations toujours importantes à l'immunoélectrophorèse : absence d'Ig A et d'Ig M, diminution peu importante des Ig G.

En novembre 1970, il est hospitalisé pour des douleurs de la région coxofemorale droite siégeant principalement dans le creux inguinal, au niveau de l'ancienne cicatrice de la biopsie ganglionnaire.

Tous les mouvements de cette hanche sont diminués et douloureux entrainant une impotence fonctionnelle.

. Les radiographies de la hanche, ainsi que des tomographies n'objectivent aucune anomalie.

. Biologiquement, les diverses recherches étiologiques sont négatives : (test au latex, réaction de Waaler Rose, VS normale).

. Ces douleurs disparaitront en une quinzaine de jours. Le reste de l'examen clinique s'avère normal : il n'existe aucun élément infectieux.

EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE

I - IMMUNITÉ HUMORALE (tableau n° 10)

A - Étude des immunoglobulines

1. Électrophorèse

Hypogammaglobulinémie à 13 % sur 58 g/l de protides.

2. Immunoélectrophorèse

Trace de très grande hypogammaglobulinémie sans dissociation.

3. Dosage

Ig G : 43 % soit 5 g/l
Ig A : inférieur à 0, 5 % soit inférieur à 0, 01 g/l
Ig M : 10 % soit 0, 1 g/l

4. Titrage des chaines légères

Kappa : 54 %
Lambda : 43, 2 %

6. Détermination de l'antigénécité Gm et Inv (voir tableau n° 9)

Gm - Diminution de l'antigénécité des facteurs Gm (1, 2, 17)
- Disparition complète de l'antigénécité des facteurs Gm (3, 5) ainsi que la mosaïque du facteur Gm (5) : Gm (10, 11, 14, 25).
- Absence complète de l'antigénécité Gm (21).

Inv : baisse de l'antigénécité importante.

B - Dosage des anticorps

1. **Naturels**

(groupe O)

	Milieu salin	Milieu papaïné
Anti-A_1	0	4
Anti-A_2	0	0
Anti-B	0	2

2. **Immuns**

Après vaccination antipoliomyélitique, le titrage des anticorps est nul pour les 3 types de virus.

Après les maladies courantes,

- ASLO inférieur à 50 u malgré les infections rhinopharyngées fréquentes ;
- Malgré une rubéole décelée cliniquement il n'y a pas eu production d'anticorps ; (titre inférieur à 20) ;
- le titrage des anticorps des oreillons
  des adenovirus
  de la grippe
  de l'herpes
  des anticorps hétérophiles est nul.

Il n'y a pas eu de formation d'anticorps.

II - ÉTUDE DU SYSTEME LYMPHOIDE (Tableau n° 11)

A - Morphologique

- à l'hémogramme : lymphocytes : 2368 par mm^3
- le médullogramme et la biopsie ganglionnaire avaient été déjà pratiqués.

B - Fonctionnelle

1. **Test de transformation lymphoblastique à la PHA** est normal pour toutes les dilutions.

2. **Test de transformation lymphoblastique à la tuberculine** montre une absence de transformation sous cet antigène, pour toutes les dilutions utilisées.

3. **Intradermoréactions**

à la tuberculine : négative
à la Candidine : négative.

4. **Test au D.N.C.B.** positif.

5. **La résistance lymphocytaire**

Aux sérums homologues et hétérologues est normale.

6. **PAS lymphocytaire**

Baisse du score qui est égale à 8.

III - IMMUNITÉ LOCALE

Salive

Immunoélectrophorèse : présence d'albumine, de traces de transferrine et d'une quantité peu importante de gammaglobulines

Dosage des immunoglobulines :

Ig G : 0, 1 % soit 12 mg/l

Ig A inférieur à 0, 05 % soit inférieur à 1 mg/l.

IV - AUTRES EXAMENS

- Protéine réactive : négative
- Test au Latex : négatif
- Réaction de Waaler-Rose : négative
- Recherche de cellules de Hargraves : négative
- Caryotype normal
- Recherche d'AC antinucléaires : négative
- Prélèvements bactériologiques (selle, nez, gorge) normaux.

* *
* * * *

Étude de la décroissance des immunoglobulines après injection de gammaglobulines

Ceci nous a paru très intéressant d'étudier leur diminution par différents procédés :

1 - tout d'abord : l'électrophorèse : technique assez grossière

2 - puis par le dosage des Ig

3 - enfin par la détermination de l'antigénécité Gm : technique très fine.

Résultats (Tableau n° 12)

a. Peu de modifications du pourcentage des gammaglobulines à l'électrophorèse

b. Très légère diminution des taux des immunoglobulines :

Ig G passe de 70 à 47 % entre le 2e et 21ème jour

Ig A reste toujours pratiquement nul

Ig M reste très bas.

c. Antigénécité Gm

- *Pas de variation des facteurs Gm (1), Gm (2) et Inv.*
- *légère diminution de Gm (7) au 15e jour*
- *Disparition de l'antigénécité Gm (3) et Gm (5) au 21e jour et au 15e jour.*

Remarque : A partir du 15e jour environ, apparait un milgrom : une antiglobuline, survenant au même moment où les immunoglobulines commencent à chuter.

ENQUETE FAMILIALE Tableaux 9, 10, 11

• Un autre fils Daniel, né en 1962 a présenté à partir de l'âge de 6 mois des infections à répétition composées d'une succession de bronchopneumopathies, d'otite chronique, de rhinopharyngites, de diarrhées à répétition. Cet enfant décède dans un tableau d'infection, à l'âge de 2 ans. Le diagnostic d'agammaglobulinémie n'a pas été porté à cette époque là.

• Notre enquête a porté sur 31 membres de la famille. Nous n'y avons pas observé d'autres sujets présentant des infections à répétition. Nous avons exploré plus particulièrement sur le plan immunologique les parents, la sœur ; son frère (tableaux nos). Cliniquement, aucun signe pathologique n'est retrouvé

• Le père et la mère ne présentent aucun déficit humoral ni cellulaire, cependant la mère présente un abaissement du score du PAS lymphocytaire à 13.

• Gérard est l'aîné de la famille, le seul garçon non touché par ces infections. Né en 1958, il est âgé de 12 ans. Ses vaccinations, les maladies infectieuses se sont déroulées normalement.

A l'électrophorèse : légère hypogammaglobulinémie et l'exploration de son immunité humorale et cellulaire est normale.

• Sa sœur Marie-Thérèse, âgé de 10 ans ne présente elle aussi aucun déficit immunologique.

Résumé

Enfant de 6 1/2 ans présentant un déficit total, global des 3 types d'immunoglobulines avec un tableau clinique typique - Immunité cellulaire normale

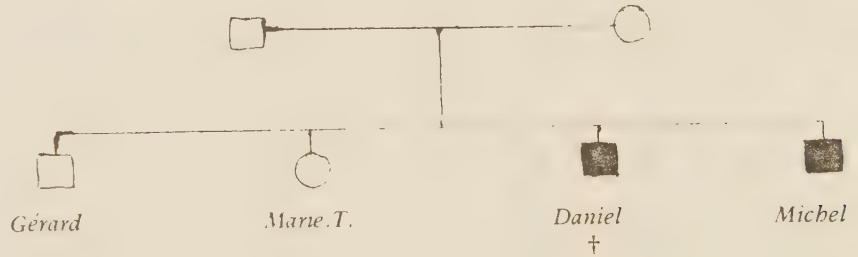
Un de ces frères Daniel est décédé à l'âge de 2 ans dans un tableau d'infections chroniques.

Tableau nº 9

TITRE D'INHIBITION DE L'HÉMAGGLUTINATION DES FACTEURS Gm

	Gm(1)	Gm(2)	Gm(3)	Gm (5)	Gm(10)	Gm(11)	Gm(14)	Gm(25)	Gm(17)	Gm(21)	Inv
Témoin	8192	4096	258	512	256	256	256	64	128	64	512
Père	–	–	256	512	256	256	256	64	–	–	256
Mère	8192	4096	256	512	256	256	256	64	256	64	–
Marie.T.	–	–	256	512	256	256	256	64	–	–	512
Gérard	–	–	256	512	128	64	128	32	–	–	–
Michel	2048	2048	256	512					256		512

FAMILLE PEY...



IMMUNITÉ HUMORALE

	PERE	MERE	GÉRARD	M. Thérèse	Propositus
A. IMMUNOGLOBULINES					
1. Électrophorèse -					
- protides g/l	72	65	52	60	58
- γ gl %	17	18	12, 5	18, 5	13
2. Immunoélectrophorèse : Ig G	N	N	N	N	Absent
Ig A	N	N	N	N	Absent
Ig M	N	N	N	N	Absent
3. Dosage en % Ig G	100	144	118	130	43
Ig A	135	148	120	126	< 0, 5
Ig M	112	63	102	98	10
4. Titrage des chaines en % κ	123	120	130	120	54
λ	100	105	100	166	43, 2
B. TITRAGE DES ANTICORPS					
1. Naturels anti A_1 Salin		64	64	64	0
A_2 "		32	64	62	0
B "	64	8	128	32	0
A_1 Papainé		128	256	256	4
A_2 '		32	64	128	0
B "	128	16	128	256	2
2. Immuns					
. antipolio virus I	< 20	20	20	40	< 20
" II	320	40	20	80	"
III	< 20	< 20	80	< 20	"
. ASLO	125	425	< 50	< 50	< 50
. Rubéole	20	20	< 10	< 10	< 10
. Rougeole	40	20	40	80	< 10
. Herpes	< 8	< 8	< 8	< 8	< 8
. Oreillons	10	< 10	40	10	< 10
. Adenovirus	–	–	–	–	–
. Grippes A_2 65	20	< 10	20	40	< 10
A_2 HK	40	20	20	40	10
B	< 10	< 10	40	10	< 10
S	10	10	20	160	< 10
. Paul et Bunnel	5	10	10	10	0

Tableau 10

IMMUNITÉ CELLULAIRE

	PERE	MERE	GERARD	M. Thérèse	Propositus
Taux lymphocytes/mm^3	2 300	1 800			2 368
RÉACTIVITÉ LYMPHOCYTAIRE					
- TBS	1, 4	1			0, 8
- TTB à la PHA %					
1		71, 6			85, 6
1/10	48, 8	31			18
1/100	3	3			13
1/1000	0, 4	0, 2			0, 4
1/10000	1, 2	0, 4			0, 6
- TTB à la Tuberculine %					
1/10	1, 6	0, 2			1, 4
1/100	0, 8	0, 8			0, 8
1/1000	0, 8	1			0, 4
1/10000	0, 6	0, 4			0, 8
-IDR Tuberculine	(+)	—	+/-	-/+	+
Candidine	+/-	+/-	+/-	+/-	—
- Test au D.N.C.B.	+/-	+	+/-	+/-	+/-
RÉSISTANCE LYMPHOCYTAIRE					
Hétérologues n° :					
Humains : 335	50	10			10
178	64	256			256
870	1000	1000			1000
142	1600	3200			3200
Canins : IP	32	16			16
330	10	10			10
331	10	10			0
Homologues					
A_3	128	128			128
T_1	2048	8			2048
G_6	2	32			32
C_8	0	256			256
PAS LYMPHOCYTAIRE (Score)	22	13			8

Tableau 11

Tableau 12

Date apres dernière injection de γ gl	Électrophorèse		Dosages en %			Titre d'inhibition de l'hémaglutination des facteurs Gm							Inv
	Protides g/l	γ %	Ig G	Ig A	Ig M	Gm (1)	Gm (2)	Gm (3)	Gm (5)	Gm(10, 11, 14, 25)	Gm(17)	Gm (21)	
2j	61	13	70	1,4	10	512	512	32	16	0	64	0	128
4 j	59	11	63	2,9	12	512	512	32	16	0	64	0	128
8 j	63, 4	7,5	65	2,9	13	512	512	32	16	0	64	0	128
15 j	57, 6	13	84	0,5	14	512	512	32	0	0	16	0	128
21 j	58	10	47	0,5	14	512	512	0	0	0	16	0	128

VARIATIONS DES IMMUNOGLOBULINES EN FONCTION DE LA DATE D'INJECTION DES GAMMAGLOBULINES

OBSERVATION N° III (Dossier n° 3/71)

L'enfant Toul.. Daniel, âgé de 7 1/2 ans, né le 16 juin 1963, est hospitalisé dans le service de clinique des Maladies de la deuxième enfance (Professeur SOREL) le 17 Janvier 1971 pour un syndrome d'infection à répétition.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

- La naissance s'est déroulée normalement, à terme. Son poids était de 3, 450 Kg.
- Les vaccinations se déroulent sans incident :
  - La vaccination antivariolique est effectuée à l'âge de 10 mois, en 1967 avec succès.
  - Un vaxicoq est pratiqué en 1963

Le vaccin contre la diphtérie, le tetanos, la poliomyélite , (D.T. Polio) est pratiqué en août, septembre et novembre 1966 à l'âge de 3 ans.

- Parmi les maladies infectieuses de l'enfance, il n'a eu que la varicelle en 1966, à l'âge de 3 ans. Celle-ci s'est déroulée d'une façon bénigne.

HISTOIRE DE LA MALADIE

- *Jusqu'à l'âge de 4 mois,* aucun incident pathologique n'est signalé. Son développement staturo pondéral est très bon.

Les premières manifestations pathologiques se situent à l'âge de 4 mois où l'on note une *rhino-pharyngite* importante traitée par de l'Hexacyclin. .

Secondairement apparait une toux avec hyperthermie témoignant d'une *bronchopneumopathie.* Celle-ci se répète avec une fréquence extrême tous les 15 jours pendant 6 mois.

Le traitement adopté est à base d'antibiotiques, de désinfectants des voies respiratoires, mais aussi pendant 6 mois d'injections de *gammaglobulines* pratiquées de décembre 1963 à mars 1964, soit de l'âge de 6 mois à 9 mois.

- *En Mai 1964,* une diarrhée est notée à l'âge de 15 mois. Elle est traitée par le régime associé à du Ganidan et à de la Néomycine.

Un impétigo apparait à peu près à la même date.

- Du mois de *Mai à Septembre 1964,* la toux cesse, une injection de gammaglobuline est cependant pratiquée en septembre d'une manière préventive. L'hiver 1964-1965 est marqué par quelques rhino-pharyngites.

• *En Mai 1965,* une recrudescence de tous les signes est notée. L'enfant présente à 2 reprises, un tableau très sévère de *bronchopneumopathie* associée à une otite catarrhale bilatérale.

Des antibiotiques sont à nouveau prescrits, ainsi que des gammaglobulines tous les mois pendant 3 mois.

• *Au cours de l'année 1966,* un syndrome infectieux à répétition sévère est présent :

- une quinzaine d'épisodes bronchitiques prenant à plusieurs reprises l'allure asthmatiforme. L'enfant tousse presque perpétuellement, avec de brèves rémissions.
- une dizaine d'otites purulentes, dont plusieurs ont nécessité des paracentèses, avec très souvent un écoulement purulent durant très longtemps
- des rhinites purulentes multiples ainsi que des conjonctivités purulentes, malgré l'emploi d'antibiotiques locaux.

Une ablation des végétations adénoïdes est effectuée en août 1966, à l'âge de 3 ans, elle n'entraine aucun résultat important sur la répétition des infections. Un traitement par des injections d'Allerglobuline est suivi régulièrement.

• *Pendant l'année 1967,* alors qu'il est âgé de 4 ans :

- il continue à présenter des otites récidivantes : environ deux par mois, des épisodes diarrhéiques très fréquents ;
- des infections oculaires et du nez ainsi que des bronchopneumopathies multiples.

Tout ceci entraînant une altération importante de l'état général.

- au cours du mois de novembre, un *syndrome articulaire* apparait, faisant suspecter un rhumatisme articulaire aigu.

Clinique :

L'enfant se plaint de douleurs importantes au niveau du genou droit et de la région coxo fémorale droite.

Une impotence fonctionnelle en résulte, surtout lors des tentatives de marche. La douleur à la mobilisation est importante. Les mouvements articulaires du genou droit sont très diminués : le genou est très augmenté de volume. Les autres articulations sont normales.

Biologie :

Bilan normal : - V.S.
- ASLO inférieur à 100
- hémogramme

L'enfant est alors hospitalisé à Aurillac où la pratique d'une électrophorèse permet de découvrir l'absence complète de gamma-globulines.

Le traitement substitutif est appliqué : injection de 10cc de gammaglobulines toutes les trois semaines.

— Au cours du mois de décembre un purpura petechial apparait et ne dure que 4 jours, cédant spontanément ;

Pendant les années 1968-69-70, malgré les injections de gammaglobulines d'une manière très régulière, les infections se répetent à des intervalles très raccourcis.

- multiples otites : 10 à 15 par an
- écoulement purulent au niveau des yeux, continuel depuis l'âge de 3 ans, ainsi qu'au niveau du néz ;
- toux importante entrainant parfois une expectoration muco-purulente évoquant une dilatation des bronches.

Une remarque importante est à faire :

- il n'a jamais présenté d'angine au cours de toute cette symptomatologie et très peu d'épisodes infectieux diarrhéiques.

Ces années sont marquées sur ce fond infectieux permanent, par la survenue de deux épisodes d'*atelectasie pulmonaire* :

- le premier en 1968 au niveau de la lingula gauche traité par des corticoïdes et de la sigmamycine.
- le deuxième en décembre 1970 au niveau du lobe inférieur du poumon gauche, survenant dans un contexte très fébrile avec toux, et point de coté gauche.

Un traitement à base de corticoïdes et d'une association d'antibiotiques permet une bonne évolution.

Pendant cette période, cet enfant se plaint de douleurs articulaires très fréquentes :

- siégeant au niveau des deux genoux ainsi qu'au niveau des articulations scapulo humérales.

Les autres articulations étant plus rarement touchées.

Lorsque ces douleurs sont présentes, elles entrainent une gêne fonctionnelle importante et elles s'associent à une augmentation très importante des deux genoux.

Pendant les périodes de rémission, les genoux restent globuleux.

- d'importantes douleurs, associées à une diminution des mouvements se situent d'une manière intermittente au niveau des deux articulations scapulo-humérales.

Les électrophorèses pendant cette période, ont révélé des taux de gamma-globulines variant entre 0 et 6 %.

* * *

Devant la persistance de toute cette symptomatologie malgré le traitement substitutif, l'enfant est hospitalisé le 17 janvier 1971, âgé de 7 1/2 ans.

L'état général est modérément atteint : il présente un développement staturo pondéral normal : Poids 25 Kgs, taille 1, 21 m.

L'examen objective plusieurs localisations infectieuses :

- oculaires avec blépharite et conjonctivité purulente ;
- nasale : rhinorrhée mucopurulente abondante.

1) Sur le plan pulmonaire :

a) Cliniquement : - toux en permanence, productive ramenant une expectoration mucopurulente ;

- des râles humides broncho alvéolaires sont présents au niveau des deux champs pulmonaires mais surtout à la base du poumon gauche.

b) Le bilanpara-clinique effectué pour préciser l'intensité de l'atteinte fut le suivant :

– La radio montre un comblement du cul de sac gauche avec une augmentation de densité des travées bronchovasculaires ;

– Les tomographies révèlent une ascension de la coupole diaphragmatique gauche pouvant en imposer pour un trouble de la ventilation de la pyramide basale gauche.

– Bronchographie lipiodolée :

A gauche : - très nombreuses sécrétions mucu purulentes ;

- dilatations bronchiques de la pyramide basale gauche et du terratoire lingulaire cylindrique et moniliforme ;

- une bronche sous segmentaire de Nelson à un trajet normal en haut vers le segment apico dorsal du lobe supérieur gauche.

Les anomalies morphologiques de la pyramide basale et de linguila contrastant avec la relative intégrité du lobe supérieur.

A droite :

- aspect morphologique sensiblement normal, en dehors de petites extasies au niveau de la bronche lobaire moyenne.
- aspect topographique pouvant faire évoquer une anomalie positionnelle de la lobaire supérieur droite.

Ce côté semble beaucoup moins lésé que le gauche.

2) Sur le plan des voies respiratoires hautes :

- l'examen clinique ORL s'avère négatif ;
- les amygdales sont très atrophiques ;
- la radiographie des sinus montre une opacité du sinus maxillaire gauche ainsi qu'un flou au niveaude l'ethmoïde gauche. Au niveau du sinus maxillaire droit, il existe également un très léger flou.

3) Sur le plan ostéo-articulaire :

a) Clinique :

- des douleurs spontanées et à la mobilisation sont notées au niveau des deux genoux.

le genou droit est très augmenté de volume.
un choc rotulien est noté signant un épanchement liquidien.

Les mouvements de flexion et d'extension sont limités

- une légère amyotrophie du quadriceps droit et gauche existe.

Pendant les quelques jours d'hospitalisation, l'épanchement disparait mais il persiste de gros genoux globuleux, les déformations existent déjà depuis deux ans.

. L'examen de toutes les autres articulations est normal, en particulier les scapulo humérales (l'enfant s'étant plaint à plusieurs reprises), des poignets et des mains.

b) Radiologique :

- Au niveau des deux genou.., il existe un épaississement des parties molles plus marqué à droite.

- de plus il existe une ulcération sur les condyles des deux côtés siégeant dans le compartiment antérieur en regard de la rotule, où elle est plus marquée à gauche, mais aussi à gauche dans le compartiment postérieur.

c) Biologique :

– Test au latex : négatif
– Test de Waaler Rose : négatif

4) L'examen des aires ganglionnaires est pauvre en renseignement. Un très petit ganglion cervical est découvert après un examen minutieux. Il n'existe pas d'népato ni de splénomégalie.

EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE

1 - Immunité humorale (tableau n° 14)

A - Étude des immunoglobulines

1. Électrophorèse révèle une hypogammaglobulinémie :

- moyenne à 13 % 3 semaines après la dernière injection de gammaglobuline, janvier 1971 ;
- sévère à 3 %, 1 1/2 mois après.

2. Immunoélectrophorèse

Importante hypogammaglobulinémie 3 semaines après l'injection ;
- Ig G très diminuée
- Ig A et Ig M non visibles
- Présence de Ig D qui parait normale.

3. Dosage immunochimique des globulines

Ig G 16 % soit 2 g/l	Ig G 6 % soit 0, 72 g/l
Ig A 5 % soit 0, 1 g/l	Ig A 5 % soit 0, 1 g/l
Ig M 65 % soit 0, 6 g/l	Ig M 36, 5 % soit 0, 3 g/l

Titrage des chaines légères : Kappa 15, 6 et Lambda : 12 % ;

4. Dosage de l'antigénécité des facteurs Gm et Inv (tableau n° 13)

Très forte diminution des facteurs Gm(1, 2, 17, 21)et Inv
Il existe une baisse très importante des chaines gamma1 et gamma3.
Absence des facteurs Gm (3, 5, 10, 11, 14, 25)

B - Etude des anticorps

1. Naturel

Absence d'anticorps anti A et anti B. (groupe O)

2. Immun

- Après vaccination : titre d'AC de la poliomyélite : nul ;
- Taux nuls pour les AC apparaissant après des maladies infectieuses courantes : herpes, rubéole, rougeole, oreillons, grippe, adenovirus (cependant cet enfant ne semble jamais avoir eu de telles affections cliniquement décelables). Malgré les infections rhinopharyngées à répétition les ASLO sont à un taux très bas. Les AC hétérophiles sont absents.

2 - Étude du système lymphoïde (tableau n° 15)

A - Morphologique

Lymphocytes à l'hémogramme : 2 200 /mm^3
Absence de plasmocyte sur le sang périphérique
Myélogramme : lymphocytes 14 %, pas de plasmocytes.

B - Fonctionnelle : Immunité cellulaire

T.T.B. à la PHA : normal pour toutes les dilutions ;
T.T.B. à la tuberculine est également normal ;
Intradermo réactions : à la tuberculine : négative; à la candidine : positive
Test au D.N.C.B. : très légèrement positif.

Résistance lymphocytaire aux sérums antilymphocytaire d'origine humaine ou canine : normale, anti HLA normale
Étude enzymatique lymphocytaire; score abaissé des PAS à 14.

3 - Immunité locale

- crachats, présence d'albumine, d'α 2 globuline, de transferrine, et d'Ig A ;
- salive : IE : absence d'Ig A, présence de traces de transferrine ;

Dosage des immunoglobulines : Ig G : 0, 14 % soit 16 mg/l
Ig A : 0, 45 % soit 0, 9 mg/l

- bronche : absence d'Ig A ;
- tubage duodenal : absence d'Ig A ; gastrique : absence d'Ig A.

4 - Autres examens

- VS normale malgré les infections
- fibrinémie : 5, 30 g
- prélèvements bactériologiques : - gorge : flore banale
  - selle : flore banale.
- tests au latex et Waaler Rose : négatifs
- dosage du complément normal
- recherche d'AC antinucléaire : négatif
- caryotype: normal

ENQUETE FAMILIALE

I - Clinique (tableaux nos 13, 14, 15)

Nous n'avons pas pu retrouver d'épisodes d'infection à répétition chez les 14 autres membres de la famille.

Le père, la mère, une sœur âgée de 12 ans, sont en excellente santé.

II - Immunologique

• Le père : présence d'une hypergammaglobulinémie à 27 % de type réactionnel avec à l'IE une protéine paraissant monoclonale, quantitativement peu importante, de mobilité gamma rapide, d'antigénécité L, sans diminution des autres immunoglobulines.

Le dosage des immunoglobulines révèle une très forte augmentation de celles-ci :

Ig G 248 %
Ig A 420 %
Ig M 218 %

Dosage chaines Kappa : 140 % et Lambda : 120 % :

Présence d'un taux d'anticorps faible pour les ASLO, rubéole, rougeole, oreillons.

L'immunité cellulaire est normale de même que l'immunité locale.

• La mère présente une hypergammaglobulinémie de type réactionnel. Il existe un taux élevé d'ASLO, d'AC de la rougeole. L'immunité cellulaire et locale est normale sauf une baisse du score du PAS à 10.

• La sœur : aucune exploration immunologique n'a été effectuée.

TABLEAU 13

TITRE D'INHIBITION DE L'HÉMAGGLUTINATION DES FACTEURS Gm

Gm	(1)	(2)	(3)	(5)	(10)	(11)	(14)	(25)	(17)	(21)	Inv
Témoin	2048	2048	256	512	64	256	128	64	256	128	256
Père	1024	512	256	256	64	256	128	64	128	64	–
Mère	1024	2048	256	128	64	256	128	64	256	128	–
Daniel	64	32	–	–	–	–	–	–	32	16	+ 4

Résumé

Enfant de 7 1/2 ans présentant des infections à répétition avec apparition de dilatations de bronches, d'une polyarthrite rhumatoïde.
Déficit profond et global des immunoglobulines.
Immunité cellulaire normale
Enquête familiale : négative

FAMILLE TOUL...

IMMUNITÉ HUMORALE

	PERE	MERE	Propositus
A. IMMUNOGLOBULINES			
1. Électrophorèse			
- protides g/l	72	73	52
- γ mg,%	20	27	3
2. Immunoélectrophorèse			
Ig G	N	N	Traces
Ig A	N	N	Absent
Ig M	N	N	Absent
3. Dosage en % Ig G	248	213	16
Ig A	420	180	5
Ig M	218	250	65
4. Titrage des chaines en %			
κ	140	200	15, 6
λ	120	160	12
B. TITRAGE DES ANTICORPS			
1. Naturels anti A_1 Salin	64	64	0
anti A_2 "	16	32	0
anti B '	16	64	0
anti A_1 Papainé	128	128	0
anti A_2 "	32	64	0
anti B '	32	128	0
2. Immuns			
. Antipolio virus I	< 20	< 20	< 20
virus II	20	< 20	< 20
virus III	20	< 20	< 20
. ASLO	140	750	< 50
. Rubéole	40	< 10	< 10
. Rougeole	40	10	< 10
. Herpes	< 2	< 2	< 8
. Oreillons	10	10	< 10
. Adenovirus	–	–	–
. Grippes A_2 65	< 10	10	< 10
A_2 HK	< 10	10	< 10
B	< 10	10	< 10
- S	20	20	< 10
. Paul et Bunnel	5	–	–

TABLEAU 14

IMMUNITÉ CELLULAIRE

	PERE	MERE	Propositus
Taux lymphocytes/mm^3	1 800	2 100	2 200
RÉACTIVITÉ LYMPHOCYTAIRE			
- T.B.S.	1, 6	2	2
- T.T.B. à la PHA %			
1	70, 4	85	86, 4
1/10	29, 6	55, 8	18
1/100	3	2, 8	1
1/1000	0, 8	1, 8	1
1/10000	1	2, 8	2, 6
- T. T. B. à la tuberculine %			
1	2, 2	3, 2	0, 2
1/10	1, 2	3	1, 8
1/100	0, 4	1, 2	1, 4
1/1000	1, 4	4	2, 2
1/10000	0, 8	4	1
- I.D.R. Tuberculine	++	+	-
Candidine	±	+	+
- Test au D.N.C.B.	+	+	+
RÉSISTANCE LYMPHOCYTAIRE			
Hétérologues : n°			
Humains : 335	50	10	50
178	2000	2000	256
870	5000	1000	5000
142	800	1600	3200
Canins : IP	128	32	16
330	50	10	50
331	128	128	128
Homologues			
T_1	2048	2048	2048
A_3	128	128	128
G_6	32	32	32
C_8	2048	64	128
P.A.S. LYMPHOÇYTAIRE (Score)	19	10	14

TABLEAU 15

OBSERVATION Nº IV

Bar... Pierrejé le 4 Juin 1967 fut hospitalisé dans le service de Médecine Infantile en avril 1968, à l'âge de 10 mois pour une anorexie accompagnée de diarrhée.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

- Naissance normale, poids 2, 570 Kg
- Vaccination :
  - Tétracoq : 3 injections en 1968
    rappel en décembre 1969, sans incident
  - Pas de vaccination antivariolique, ni BCG
- Maladies infectieuses : aucune

HISTOIRE DE LA MALADIE

Jusqu'à l'âge de 5 mois, soit en octobre 1967, aucun phénomène pathologique n'est signalé. Son développement staturo pondéral est excellent puisque à 3 mois, il pèse 6 Kg.

A partir du *mois d'octobre 1967*, il va présenter pendant l'hiver 1967-1968, une série de *rhinopharyngites* : 10 à 12, ainsi que des *diarrhées à répétition* : une dizaine traitées par des antibiotiques.

En avril 1968, il est hospitalisé à l'âge de 10 mois, pour diarrhée et anorexie
Une légère hypotrophie est notée : poids 8, 100 Kg, taille 74 cm. Son examen est rigoureusement normal par ailleurs. En raison des épisodes de gastroentérite à répétition et de rhinopharyngites, une électrophorèse est pratiquée; elle révèle une hypogammaglobulinémie sévère à 2 %. (mai 1968).

- Immunoélectrophorèse en 1968 : Déficit extrêment important en immunoglobulines permettant de parler d'agammaglobulinémie ; présence de traces de
de Ig G, d'Ig D en quantité normale
d'Ig M à l'état de trace
d'Ig A non visible
- Hémogramme : GR 4450 000
  GB 5400 ; PN 53 - E 2 - L 39 - M 9
- Medullogramme : série granuleuse 48 %, érythroblastique : 18, 2 % lymphocyte 33, monocyte, 0, 8 %.
  Absence de plasmocytes sur tous les étalements examinés,

Devant la présence de cette agammaglobulinémie, associée à une absence de plasmocytose médullaire, le diagnostic de maladie de Burton est évoquée.

Un traitement substitutif par les *gamma-globulines* fut entrepris : 10 cc toutes les 3 semaines.

D'autre part, étant donné les diarrhées à répétition lors de toute reprise d'une alimentation lactée, le lait fut définitivement arrêté. Un régime diététique à base de carotte, de végélact, de riz fut institué.

Pendant 9 mois, grâce à ce traitement les infections intestinales sont moins fréquentes, de même que les rhinopharyngites :

- Gammaglobuline : 6 % ; Immunoélectrophorèse : déficit modéré en gammaglobuline :

Ig-G sont bien visibles
Ig A et Ig M pas visibles

(la descendance avec le résultat précedent pourrait être dû à un prélèvement trop proche d'une injection de gamma-globulines).

Dosage : Ig-G 80 %
Ig-A 25 %
Ig-M 45 %

. Au printemps 1969, réapparition d'un épisode diarrhéique sévère, suivi ultérieurement par de très nombreuses gastroentérites et quelques rhinopharyngites.

. Pendant l'été 1969, le traitement à base de gamma-globuline est arrêté. L'enfant va bien si ce n'est qu'il présente de temps à autre des selles molles.

. L'hiver 1969-1970 est marqué par un épisode grippal important par des selles diarrhéiques fréquentes.

La reprise des gamma-globulines s'était effectuée pendant l'hiver jusqu'a mars 1970.

1968-1969, l'immunoélectrophorèse hypogammaglobulinémie de type 1 accentuée ; 30 mois : 2 1/2 ans ; gamma-G : 42 ; gamma-A : 12, 2 ; gamma-M : 45, 5.

Depuis mars 1970, tout traitement substitutif fut arrêté. Malgré cela, l'enfant va bien, ne présente pas d'infections à répétition sévère. Seul persiste la nécessité d'administrer un traitement continu à visée intestinale, à type d'Albufilm, d'Intetrix en raison des selles glaireuses, ainsi qu'un régime excluant le lait.

Il est revu en consultation en janvier 1971. Son examen clinique est rigoureusement normal.

EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE

I - IMMUNITÉ HUMORALE (tableau 17)

A - Étude des Immunoglobulines

1. Électrophorèse :

Hypogammaglobulinémie à 7, 5 % sur 55 g/l de protides

2. Immunoélectrophorèse

Hypogammaglobulinémie de type physiologique accentué anormale pour cet âge ;

Hyper α_2 globulinémie paraissant surtout due à l'augmentation de l'α_2 macro et de l'α_2 lipoprotéine.

3. Dosage

Ig G : 36, 5 % soit 4, 5 g/l
Ig A : 29 % soit 0, 6 g/l
Ig M : 41, 5 % soit 0, 4 g/l

Dosage des chaines légères
Kappa 77, 86 %
Lambda 60 %

4. Dosage de l'antigénécité Gm (tableau 16)

Le déficit est très profond sur les Gm (3, 5) ainsi que sur la mosaïque de Gm(5)soit Gm(10,11,14,25)

L'antigénécité des facteurs Gm (1, 17, 21) n'est que très peu diminuée.

Ceci correspond aux facteurs :

- une atteinte profonde de l'antigénécité Gm (3, 5, 10, 11, 14, 25) ;
- une diminution très légère dans les limites de la normale pour Gm (1, 17, 21).

5. Diminution très importante de la chaine γ 3

B - Étude des anticorps

1. Naturels

(Groupe B) - Anti A en milieu salin : titre : 8
en milieu papaïné : titre 16

2. Immuns

a. Après vaccination

- AC antipoliomyélitiques présents à des titres élevés pour les virus I et II, moyens pour le virus III

b. Après les maladies réputées courantes

- titre nul pour les AC suivants :
  - ASLO
  - la rubéole
  - la rougeole
  - les oreillons
  - l'herpès
  - les adénovirus
  - Acheterophile de Forsman
- titre faible pour le virus de la grippe A_2 HK (il a présenté ce type de grippe A_2 HK pendant l'hiver 1970).

II - ÉTUDE DU SYSTEME LYMPHOIDE (tableau 18)

A - Morphologique

- taux des lymphocytes du sang périphérique ; 2200
- absence de plasmocytes à l'hémogramme ;
- biopsie ganglionnaire : non pratiquée
- myélogramme : lymphocytes 25 % ; absence de plasmocytes.

B - Fonctionnelle : Immunité cellulaire

1. Test de transformation blastique à la PHA, normal pour toutes les dilutions ;

2. Test de transformation blastique à la tuberculine aucune transformation n'est notée.

3. Intradermoréactions :
-tuberculine : négative
-Candidine : positive.

4. Test au D.N.C.B. positif
5. Résistance lymphocytaire pour les sérums
   - antilymphocytaires d'origine humaine ou canine : normale ;
   - anti HLA : normale.

6. Dosage enzymatique lymphocytaire
Diminution très nette du score du PAS lymphocytaire à 7.

ENQUETE FAMILIALE

Le père, la mère, la sœur sont en excellente santé. Ils n'ont jamais présenté d'infections à répétition. Leur examen clinique est normal. La recherche par l'interrogatoire d'un déficit chez un autre membre éloigné de la famille s'avère négative (les parents étant des enfants uniques).

L'exploration immunologique familiale est résumée dans les tableaux. 16,17,18

- Le père : Immunité humorale normale :
  - immunoglobulines : normales si ce n'est l'élévation de l'Ig A à 216 % ;
  - AC : titre moyen contre la rubéole, ASLO, oreillons, grippe, élevé pour la rougeole.

Immunité cellulaire : normale (présence d'un taux de transformation blastique à la tuberculine élevé en correspondance avec une IDR, très positive).

- La mère : ne présente pas de déficit humoral ni cellulaire si ce n'est une baisse du score PAS lymphocytaire à 13 ;

- La sœur (âgée de 16 ans) présente une bonne défense humorale ou cellulaire. Cependant, il existe une baisse de l'antigénécité des facteurs Gm (3, 5, 10, 11, 14, 25)

La vaccination contre la poliomyélite a entrainé un taux élevé d'anticorps pour les 3 types de virus ;

La grippe et la rougeole, décelées cliniquement ont provoqué des taux d'AC résiduels élevés.

Tableau nº 16

TITRE D'INHIBITION DE L'HÉMAGGLUTINATION DES FACTEURS Gm

Gm	(1)	(2)	(3)	(5)	(10)	(11)	(14)	(25)	(17)	(21)	Inv
Témoin	1024	1024	512	512	128	512	128	64	64	32	–
Père	1024	–	128	128	64	128	64	16	64	32	–
Mère	–	–	+	+	+	+	+	+	–	–	–
Marie	512	–	32	32	32	128	64	16	32	16	–
Pierre	256	–	+4	+0	4	8	4	4	32	16	–

Résumé

Enfant de 3 1/2 ayant présenté dès l'âge de 6 mois des infections à répétition avec élection préférentielle pour le tube digestif.

– Découverte à l'âge de 1 an d'une agammaglobulinémie, traitement substitutif entrepris

– Amélioration très nette clinique et depuis 10 mois, l'enfant n'a plus de traitement.

Enquête familiale négative.

FAMILLE BAR...

IMMUNITÉ HUMORALE

	PERE	MERE	MARIE	Propositus
A. IMMUNOGLOBULINES				
1. Électrophorèse				
- protides g/l	65	68	55	55
- γ mg %	18	17	19	7, 5
2. Immunoélectrophorèse				
Ig G	N	N	N	diminué
Ig A	N	N	N	diminué
Ig M	N	N	N	diminué
3. Dosage en % Ig G	100	74	102	36, 5
Ig A	216	69	125	29
Ig M	88	85	115	41
4. Titrage des chaines en %				
κ	125	115	98	77
λ	83	100	80	60
B. TITRAGE DES ANTI-CORPS				
1. Naturels anti A Salin		16		8
anti A Papainé		64		16
anti B Salin	32			
anti B Papainé	64			
2. Immuns				
. Antipolio virus I	< 20	20	169	320
" II	< 20	< 20	40	320
" III	< 20	< 10	40	80
. ASLO	20	120	40	< 10
. Rubéole	20	40	40	< 10
. Rougeole	80	160	320	< 10
. Oreillons	20	< 10	10	< 10
. Herpes	< 8	< 8	< 8	< 8
. Adenovirus	–	–	–	–
. Grippes A_2 65	10	10	160	< 10
A_2 HK	20	10	320	80
B	20	< 10	10	< 10
S	< 10	20	< 10	< 10
. Paul et Bunnel	–	5	5	–

Tableau n° 17

IMMUNITÉ CELLULAIRE

	PERE	MERE	MARIE	Propositus
Taux lymphocytes/mm^3	2 500	1 800	1 200	2 200
RÉACTIVITÉ LYMPHOCYTAIRE				
- T.B.S.	1	1	2, 8	1, 2
-T.T.B. à la PHA %				
1		84, 6		93, 4
1/10	16, 6	50	18, 5	61, 2
1/100	0, 4	9, 2	3, 4	11, 6
1/1000	0, 6	2, 4	1, 4	0, 6
1/10000	0, 8	1, 4	0	1
- TTB à la tuberculine %				
1	2	0, 2		0, 2
1/10	3, 3	1, 4		1, 4
1/100	1	1, 2		0, 6
1/1000	0, 4	0, 6		1, 2
1/10000	1, 4	0, 2		0, 4
-I.D.R. Tuberculine	+++	—	+	—
Candidine	+	+	++	+
RÉSISTANCE LYMPHOCYTAIRE				
Hétérologues n° :				
Humains : 335	200	200	200	200
178	2000	2000	2000	2000
870	5000	5000	5000	5000
142	800	800	400	500
Canins : P	128	64	128	128
330	1000	50	1000	1000
331	200	50	200	200
Homologues				
A_3	128	128	128	128
T_1	2048	2048	2048	2048
G_6	32	32	32	32
C_8	512	256	1024	512
P.A.S. LYMPHOCYTAIRE (Score)	13	7	21	7

Tableau n° 18

OBSERVATION N° V (n° 951/70)

Buss... Laurent né le 16 avril 1958, est hospitalisé à l'âge de 12 ans en octobre 1970, dans le service du Professeur Sorel pour une crise d'asthme

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

Sa naissance fut normale. Les vaccinations effectuées sont les suivantes : antivarriolique avec un résultat positif ; 3 injections de Tétracoq avec rappel en 1968-1969; BCG ;

Maladies contagieuses : il a présenté les oreillons, la varicelle, la coqueluche sans aucune gravité ; la rubéole en janvier 1970.

Appendicectomie en juin 1970.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Cet enfant est placé dans un institut médico-pédagogique depuis 1967, et en raison de problèmes psychologiques vis-à-vis de sa famille : père décédé, mère ayant 4 enfants.

Il présente de nombreuses *otites* depuis l'âge de 3 à 4 ansé environ 4 à 5 par an nécessitant parfois une paracenthèse et toujours la mise sous antibiotique.

- des *rhinopharyngites* fréquentes environ 3 à 4 par an, récidivantes et trainantes ;

des épisodes *diarrhéiques* durant 4 à 5 jours, traités par un régime, des antiseptiques banaux.

Au cours du mois de *Septembre 1970,* on note des crises d'asthme typique nocturne ; répétition régulière toutes les nuits ; calmée momentanément par du Doxergan associé à de la théophylline.

Devant cette répétition et l'importance plus importante des crises l'hospitalisation est décidée.

Examen :

Il présente un bon développement staturo pondéral : poids 4, 500 Kg, taille 1, 55 m.

L'examen pulmonaire révèle des sifflements expiratoires peu intenses (la crise d'asthme étant pratiquement terminée). Dans la service il ne représentera aucune autre crise.

De multiples adénopathies sont notées dans tous les territoires : cervicaux, axillaires, inguinaux. Elles sont petites, indolores, roulant sous les doigts.

Il n'existe pas d'hépato ou de splénomégalie. La radio pulmonaire est normale, la spirographie révèle un syndrome mixte d'insuffisance ventilatoire mineure (mais l'enfant était peu coopérant au cours de cet examen). La recherche étiologique de ces crises d'asthme fut assez décevante :

- absence de notion d'allergie par l'intérrogatoire minutieux ;
- absence d'antécédents familiaux de terrain asthmatique.

Un facteur psychique a été fortement invoqué sur :

- l'énorme conflit de l'enfant avec sa famille ;
- la non répétition des crises en milieu hospitalier.

Il existe de plus une tétanie normocalcique, normomagnésienne avec une électromyographie révélant des triplets.

En raison de cette crise d'asthme et de la notion d'infections à répétition une électrophorèse et immunoélectrophorèse avec dosage furent pratiquées et révèlèrent une agammaglobulinémie dissociée partant uniquement sur les Ig A.

EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE

I - Immunité humorale

A - Étude des Ig circulantes

1. Électrophorèse

Hypergammaglobulinémie à 27 % sur 78 g/l de protides.

Dates	16. 9. 70		3. XI. 70		8. 2. 71	
2 Immunoélectrophorèse						
Ig G	augmenté		hyper IgG		augmenté	
Ig A	pas visible		absentes		absentes	
Ig M	normales		légèrement diminuées		normale	
3 Dosage des Immunoglobulines	%taux adulte	g/l	%Taux adulte	g /l	%Taux adulte	g /l
Ig G	285	34	200	24	270	32
Ig A	< 0, 5	< 0,01	< 0, 5	< 0,01	< 0, 5	< 0,01
IgM	65	0,6	41	0,4	87	0, 8

Il existe donc une absence complète d'Ig A avec une élévation très forte des Ig G aux environs 280 % ou 34 g/l.

4 - titrage des chaines légères : Kappa 192 % et Lambda : 248 %/

5 - Dosage de l'antigénécité des facteurs Gm

	Gm(1)	Gm(2)	Gm(3)	Gm(5)	Gm(17)	Gm(21)	Inv
Témoin	1024	1024	256	256	256	128	256
Malade	–	–	2048	2048	–	–	

Cet examen est pratiqué à 2 reprises en novembre 1970 et février 1971. Les résultats sont identiques. Il existe une augmentation très importante de l'antigénécité de Gm (3) et Gm (5) soit des chaines gamma-1 et gamma-3.

B - Détermination quantitative des anticorps circulants

1. Naturels

Normaux aussi bien en milieu salin ou papaïné.

Titrage	Milieu salin	Milieu papaïné
Anti A_1	32	128
Anti A_2	16	32
Anti B	32	128

2. AC immuns

. Après vaccination antipoliomyélitique pratiquée 2 ans auparavant :

Virus I : $\geqslant$ 640
Virus II : 80 ± 160
Virus III : $\geqslant$ 640

Il existe une très bonne immunité, principalement pour le virus I et III, ce qui est le cas dans la majorité des cas après vaccinations. L'immunité par le virus II existe également.

. Après des maladies courantes

- ASLO : élévation importante à la suite d'une rhinopharyngite en février de 800 à 1500 u.

- Titre d'AC de la rubéole : titre d'AC sans variation à 2 mois d'intervalle à 40. témoignant d'une Immunité ancienne (il avait eu la rubéole 8 mois auparavant).
- Grippe : titre moyen pour le virus A_2 65 et Hong-Kong à 20 pour le virus B inférieur à 10, pour le virus Sengaï : 80.
- adenovirus : absence d'immunité
- oreillons : titre très faible inférieur à 10, pas d'immunité, cependant l'enfait doit avoir eu les oreillons ;
- rougeole : AC de titre élevé 80 ± 160 (non signalée cliniquement).
- Paul et Bunnel : négatif.

II - Étude du système lymphoïde

A - Morphologique

- hémogramme : lymphocytes : 3141/mm^3
  cellules plasmocytaires 138/mm^3 soit 2 %.
- médullogramme : lymphocytes : 25 % ; plasmocytes : 1 %.

- adénogramme : empreintes denses en éléments cellulaires, très grande majorité de lymphocytes normaux. Rares granulocytes. Présence de rares cellules à cytoplasme hyperbasophile. Plasmocytes vrais exceptionnels.

- Biopsie ganglionnaire (coupe n° 80249). L'aspect de ce ganglion est anormal mais il correspond bien à des lésions d'agammaglobulinémie. Il y a en effet une atrophie nette des centres germinatifs, de petite taille et constituée surtout d'éléments réticulaires. Le pulpe ganglionnaire est elle aussi très riche en cellules réticulaires avec des vaisseaux dilatés et de nombreux macrophages. On n'y observe aucune image plasmocytaire.

Cependant, la reprise de l'appendice examiné en juin donne des conclusions différentes : s'il y a bien un sous développement des centres germinatifs, il y a de très nombreux plasmocytes dans le chorion de la muqueuse appendiculaire (n° 73 934).

B - Fonctionnelle

1. **Réactivité lymphocytaire de PHA et à la tuberculine.**

TBS	Dilutions	1	1/10	1/100	1/1000	1/10000
0, 8	PHA	25, 6	15, 8	0, 4	0, 4	0, 4
	Tuberculine	0, 4	0, 6	0, 4	0, 4	0, 2

Il existe un taux de transformation lymphoblastique très bas pour la phytohémagglutinine principalement pour la dilution 1 qui est qui se trouve à 25, 6 % (normale 80 à 90 %), mais aussi à la dilution 1/10. La transformation à la tuberculine est nulle, ceci contrastant avec la présence d'une intradermo-réaction à la tuberculine positive.

2. **Rosette**

1600 pour 1000 lymphocytes.

3. **Intradermo-réactions :**

à la tuberculine : positive

à la Candidine : positive.

4. **Test au D.N.C.B. fortement positif :** 9 mm de diamètre avec vésicule.

5. **La résistance lymphocytaire**

- pour les sérums hétérologues antilymphocytaires d'origine humaine ou canine est normale ;
- pour les sérums homologues. Celle-ci montre une résistance anormale pour ces types de sérums, liées à une absence d'antigénécité dans le système HLA.

6. **L'activité enzymatique PAS lymphocytaire** est normale: score 25.

III - Immunité locale

• Salive : présence d'une quantité peu importante d'albumine, d'α_2 globulines, de transferrine. Présence de γ G-globulines, absence de gamma A globulines, présence de gamma-M globulines.

Dosage immunologique des gammaglobulines :

Ig G : 0, 27 % soit 32 mg/l

Ig A : inférieur à 0, 5 % soit inférieur à 0, 01 g/l.

• *Sécrétion bronchique*

prélevée après bronchoscopie qui avait montré :

1. sensibilité bronchique anormale avec nombreux réflexes tussigènes, malgré une anesthésie de bonne qualité
2. des sécrétions polymorphes.

Présence d'albumine, de traces α_1 globulines et de transferrine, présence de gamma-G globulines. Absence de gamma-A.

- Liquide duodénal : présence de traces d'albumine et de gamma-A globulines.

- Liquide gastrique : présence d'albumine et de traces de gamma-G globulines.

IV - Autres examens

- prélèvement de gorge : cultivée peu abondante de Bacille pyocyanique et de streptocoque
- recherche d'AC antinucléaires négative
- caryotype normal.

ENQUETE FAMILIALE

Hélas, elle ne put être pratiquée, malgré les nombreuses convocations à l'intérrogatoire, il ne semble pas que les autres enfants présentent des infections à répétition

- 4 frères et sœurs
- 5 demi-frères et demi-sœurs.

Résumé

Enfant de 12 ans ayant présenté une crise d'asthme et des infections à répétition. Découverte d'une agammaglobulinémie dissociée : absence d'Ig A, avec au contraire un équilibre par l'élévation des Ig G. Dosage des anticorps normaux.

Pas de déficit important de l'immunité cellulaire si ce n'est un taux bas du TTB à la PHA.

Pas d'exploration familiale. Pas de traitement substitutif.

OBSERVATION Nº VI (nº 2/71)

Cou. .. Jean-Paul né le 10 septembre 1965 est hospitalisé à l'âge de 5 1/2 ans dans le service de Médecine Infantile pour un syndrome infectieux trainant.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

Sa naissance a été normale. Il pèse 3, 250 Kg.

Les vaccinations suivantes furent effectuées : la variole avec un résultat positif, la diphtérie, tétanos, coqueluche et poliomyélite avec les 3 injections suivies d'un rappel.

Il n'a présenté aucune maladie infectieuse de l'enfance.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Jusqu'à l'âge de 5 ans, aucun épisode notable n'est retro..vé si ce n'est la présence d'une légère diarrhée : 2 à 3 fois par an durent 2 jours, sans gravité et traitée par des ferments lactiques uniquement.

Dès le mois d'octobre, apparait une rhinite intense, perpétuelle, trainante, accompagnée d'hyperthermie à 39º. Il existe un écoulement nasal mucopurulent avec enchiffrenement. Cette rhinite entraine une symptomatologie de sinusite avec des cephalées frontales et rétroorbitaires. Les radios du sinus sont normales. Un examen ORL permet de trouver un épaississement des cornées.

Devant l'évolution récidivante de cette rhinite une caractérisation est pratiquée.

Associés à cette rhinite, des clochers fébriles à 39º sont notés, durant 4 à 5 jours, et se répétant tous les 15 à 21 jours environ.

Dès le début de Novembre, un taux important complète le tableau clinique. Cette toux n'est pas calmée par les antitussif banaux. Vers la mi-novembre on adjoint une antiothérapie qui stabilise la température.

Pendant le mois de Décembre, l'enfant continue à se plaindre de la gorge, des oreilles, son nez coule en permanence.

Au cours du mois de Janvier 1971, la fièvre à 40° réapparait associée à une toux plus importante, rebelle malgré un traitement de plusieurs jours composés d'injections de Pénicilline-streptomycine. Ce sont les raisons de son hospitalisation le 11 Janvier 1971.

A l'entrée, la température à 40° est associée à une légère altération de l'état général. Son développement staturo pondéral est satisfaisant. Une angine très importante est notée érythematopultacée, presque pseudomembraneuse.

Il existe de petites adénopathies cervicales sans aucun caractère inflammatoire. L'auscultation pulmonaire est normale. Le reste de l'examen est normal.

Les examens biologiques suivants furent effectués :

GB 9. 600/mm^3
Lymphocytes 24 %
soit : 2304/mm^3

- Examens urinaires à la recherche d'une infection urinaire : négatif : culot, compte d' Addis, urocultures normaux.
- Prélèvements bactériologiques : gorge florebanale, modérément abondante, streptocoque, Neisseria Flava.
- sero diagnostic Brucellose
- bilan inflammatoire :
  - VS légèrement accélérée : 19 mm/ 1ère heure
    43 mm/ 2è heure
  - fibrinémie 4, 25
  - ASLO < 50^u
  - Electrophorèse révèle une hypergammaglobulinémie : protides 75 gr, albumine 54, globulines α_1 : 3, α_2 12, β 8, γ 23.

Malgré l'absence d'hypogammaglobulinémie à l'électrophorèse, mais devant la présence récidivante de clochers fébriles depuis 4 mois, une immunoélectrophorèse avec dosage des immunoglobulines est demandée.

L'évolution est vite favorable sous une antibiothérapie à base de Pénicilline à la dose de 2 millions par jour par voie IV. La fièvre chute en 3 jours, l'angine guérit et l'enfant sort du service.

Il est revu le 15 février 1971, en consultation pour pratiquer un bilan immunologique plus complet en raison de la découverte à l'immunoélectrophorèse d'une agammaglobulinémie dissociée portant exclusivement sur le s Ig A.

Il existe un trait de précipitation des Ig G très important, un trait normal des Ig M.

Dosage : Ig G : 290 % soit 3, 4 gl/l
Ig A : 4, 2 % soit 0, 089 g/l
Ig M : 96 % soit 1 gl/l

Son état général est satisfaisant. Depuis sa sortie aucun épisode fébrile est noté. On retrouve de petites adénopathies cervicales. Les amygdales sont normales.

EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE

I - IMMUNITÉ HUMORALE (tableau n° 20)

A - Etude des Immunoglobulines

1. Électrophorèse

Hypergammaglobulinémie à 26 % sur 67, 9 % des protides

2. I.E.

- augmentation des Ig G-globulines
- les Ig A ne sont pas visibles
- les Ig M sont diminuées

3. Dosage

Ig G : 190 % soit 23 g/l
Ig A : 2, 45 % soit 49 mg/l
Ig M : 54 % soit 0, 5 g/l

4. Taux des chaines légères

Kappa : 125 %
Lambda : 100 %

5. Dosage de l'antigénécité Gm

Il n'existe pas de déficit par rapport au sérum témoin (voir tableau n° 19)

B - Dosage des anticorps

- Naturels : normaux

	milieu salin	papaïné
anti A_1	32	64
anti A_2	8	16
anti B	32	64

- Immuns

•La vaccination antipoliomyélitique n'a entrainé qu'un taux très moyen d'AC pour les virus I et II et nuls pour le virus III

•Les titres des anticorps des adénovirus, du virus grippal A_2 HK, de la rubéole sont moyens ;

•Les taux des ASLO, rougeole, oreillons, des anticorps hétérophiles sont nuls.

II - ÉTUDE DU SYSTEME LYMPHOIDE (tableau nº 21)

A - Morphologique

– Taux des lymphocytes sur le sang périphérique : aux environs de 2300/mm^3

– Présence de plasmocytes : - à l'hémogramme
- et au myélogramme.

– Biopsie ganglionnaire : non pratiquée.

B - Fonctionnelle

1. TTB à la PHA est normal pour toutes les dilutions
2. TTB à la tuberculine ne révèle pas de transformation pour cet antigène
3. IDR à la Candidine : positive ; à la Tuberculine : négative
4. Résistance lymphocytaire pour les sérums hétérologues d'origine humaine ou d'origine canine pour les sérums homologues est normale.
5. L'activité enzymatique lymphocytaire est normal

Score P.A.S. : 13

III - ÉTUDE DE L'IMMUNITÉ LOCALE

Salive : - IE : présence de traces d'albumine, de transferrine, de traces de gamma-G et gamma-M globulines

- Dosage : Ig G : 0, 07 % soit 8, 4 mg/l
Ig A : 0, 05 % soit 1mg/l

Disparition quasi complète des Ig A salivaire

IV - AUTRES EXAMENS PRATIQUÉS

- Recherche d'anticorps antinucléaires : négative
- Caryotype : normal.

ENQUETE FAMILIALE

(tableaux nos 19, 20, 21)

Clinique

Aucune infection à répétition ne put être découverte chez les 8 membres de la famille examinés : parents, grands-parents, oncles maternels. Jean-Paul est un fils unique.

Exploration biologique

- Le père : Son immunité humorale est satisfaisante :
  - Tant du point de vue du taux des immunoglobulines
  - Tant du point de vue des taux d'anticorps (titre moyen pour les AC : - poliomyélitique
    - de la rubéole
    - de la grippe
    - des adénovirus.

L'immunité cellulaire et locale est normale.

- La mère : Parmi toutes les explorations pratiquées, on retrouve qu'une seule anomalie ; la baisse du score PAS lymphocytaire à 7.

Chez les parents, on ne retrouve pas le déficit en Ig A.

RÉSUMÉ

- *Découverte à l'occasion d'épisodes infectieux, à l'âge de 5 ans d'un déficit isolé en Ig A globuline ;*
- *Immunité humorale sensiblement normale que même que la cellulaire ;*
- *Déficit important de l'immunité locale ;*
- *Enquête familiale négative.*

TITRE D'INHIBITION DE L'HÉMAGGLUTINATION DES FACTEURS Gm

Gm	1	2	3	5	10	11	14	25	17	21	Inv
Témoin	1024	1024	128	256	128	512	128	64	64	32	
Père	1024	–	–	–	–	–	–	–	64	32	–
Mère	1024	1024	64	32	128	512	128	64	64	32	–
Enfant	512	512	–	–		–		–	64	32	–

Tableau 19

FAMILLE COU...

IMMUNITÉ HUMORALE

	PERE	MERE	Propositus
A. IMMUNOGLOBULINES			
1. Électrophorèse			
- protides g/l	71	64	67
- γ mg %	25	23	26
2. Immunoélectrophorèse			
Ig G	N	N	N
Ig A	N	N	Absent
Ig M	N	N	N
3. Dosage en % Ig G	159	130	190
Ig A	94	62	2, 4
Ig M	56	60	54
4. Titrage des chaines en %			
κ	156	130	125
λ	92	100	100
B. TITRAGE DES ANTICORPS			
1. Naturels anti A_1 Salin	32		32
anti A_2 "	16		8
anti B '	8	16	32
anti A_1 Papainés	64		64
anti A_2 "	32		16
anti B "	32	32	64
2. Immuns			
. Antipolio virus I	80	40	40
virus II	80	< 20	20
virus III	< 20	160	< 20
. ASLO	< 100	<100	< 50
. Rubéole	160	40	40
. Rougeole	40	80	40
. Herpes	4	< 20	< 2
. Oreillons	< 10	10	< 10
. Adenovirus	8	–	± 8
. Grippes A_2 65	40	10	< 10
A_2 HK	80	40	20
B	20	< 10	10
S	20	< 10	< 10
. Paul et Bunnel	–	–	–

Tableau nº 20

IMMUNITÉ CELLULAIRE

	PERE	MERE	Propositus
Taux lymphocytes/mm^3	1 800	2 500	2 200
RÉACTIVITÉ LYMPHOCYTAIRE			
- T. B. S.	5	1, 8	1, 4
- T. T.B. à la PHA %			
1	90	94, 4	89, 2
1/10	72, 2	76, 4	73
1/100	1, 2	0, 8	4, 7
1/1000	0, 8	1, 6	0, 8
1/10000	0, 8	0, 6	1, 4
- T.T.B. à la tuberculine %			
1	0, 4		
1/10	2	2, 3	0, 8
1/100	4, 8	4	
1/1000	0, 8	2	2, 6
1/10000		0, 8	
- I.D.R. Tuberculine	+	+	—
Candidine	++	+	++
RÉSISTANCE LYMPHOCYTAIRE			
Hétérologues : n°			
Humains : 335	200	200	200
178	2000	2000	2000
870	5000	5000	5000
142	1600	1600	1600
Canins : JP	32	128	64
330	50	1000	1000
331	50	50	50
Homologues			
A_3	128	128	128
T_1	2048	2048	2048
G_6	32	32	32
C_8	256	64	128
P.A.S. LYMPHOCYTAIRE (Score)	15	7	13

Tableau n° 21

OBSERVATION Nº VII

Re... Philippe, né le 8 novembre 1962, fut examiné pour la première fois par le Pr. Dalous en janvier 1971, après avoir été hospitalisé à plusieurs reprises à Lyon dans le service du Pr. Freycon.

ANTÉCÉDENTS

- Naissance normale
- Vaccinations : - D.T. Polio avec 2 injections de rappel
  - vaccination antivariolique avec un résultat positif
  - BCG en 1966 avec contrôle tuberculinique positif.

- Maladies infectieuses : rougeole, rubéole, oreillons, coqueluche : sans incident.

HISTOIRE DE LA MALADIE

A. Multiples infections récidivantes comportant :

* à 6 mois, un panaris péri-inguinal ;
* de l'âge de 6 mois à 1 an, une pyodermite récidivante
* de l'âge de 2 ans à 4 ans, multiples abcès de la fesse, de la cuisse et adénite suppurée inguinale gauche (octobre 1965) : ainsi qu'un abcès gingivo-jugal gauche sans ostéite en août 1966, tous ces accidents infectieux ayant été traités par les services du Pr. Alison à Dijon.
* Par contre, absence de muguet récidivant ;
* Épisodes de ' bonchites'', à l'âge de 18 mois et de 5 ans ;
* En janvier 1966, donc à l'âge de 5 ans 2 mois, énorme cellulite diffuse suppurée du bras gauche à streptocoques sans réaction osseuse associée, motivant son hospitalisation dans le service du Dr Flattot à Châlon qui :

- constate une leucocytose intense à 24. 600 GB avec 80 % de PN
- évoque une agammaglobulinémie, confirmée par l'électrophorèse en février 1968, montrant l'absence complète de gammaglobuline détectable, et par l'immunoélectrophorèse en mars montrant une absence presque totale d'immunoglobuline vérifiée par des immuns sérums antigamma-A, antigammaM et antigamma-G.

* otorrhée purulente en juin 1968.

B. Hospitalisation à Lyon dans le service du Pr Freycon pour un bilan de cette agammaglobulinémie en juin 1968.

Traitement suivi depuis février : 10cc de gammaglobulines à 16, 5 % tous les 15 jours puis tous les 12 jours.

1. Son examen clinique est normal.

Il présente un bon développement staturopondéral : pour un enfant de 5 ans et 7 mois (19, 8 Kg, 112 cm).

Les amygdales ne sont pas visibles et il n'existe pas de végétations palpables au toucher pharyngien. On ne retrouve qu'un minuscule ganglion sous maxillaire droit et un axillaire droit mesurant à peine quelques millimètres.

- La radiographie des sinus maxillaires montre un sinus droit un peu opaque
- La radiographie pulmonaire est strictement normale mais on apprend par l'interrogatoire des parents que l'enfant tousse un peu le matin depuis l'âge de 2 ans.

Par ailleurs, l'examen systématique met en évidence l'existence de manifestations articulaires sous forme d'un aspect globuleux des genoux avec limitation de la flexion du coude droit. D'après les parents, l'enfant se serait plaint déjà en 1966 de poussées inflammatoires au niveau des 2 genoux sans fièvre, régressant en quelques mois. Les réactions au latex et au Waaler-Rose sont négatives et il n'existe pas d'anticorps antinucléaires. Ces manifestations articulaires sont interprétées comme faisant partie du tableau classique de l'agammaglobulinémie. Il n'a pas été pratiquée de biopsie synoviale.

2. L'exploration cytologique, histologique et immunologique confirme le diagnostic d'agammaglobulinémie.

a. Immunité humorale

. Étude des immunoglobulines :

- Électrophorèse : absence complète des gammaglobulines ;
- IE : absence de Ig A et d'Ig M très forte diminution des Ig G ;
- Dosage : Ig A et Ig M inférieur à 2 mg%
  Ig G inférieur à 60 mg %

. Dosage des AC
–Naturels : "isohémagglutinine : absents (groupe O Rh+)
– Immuns

- Après vaccinations, il avait reçu correctement une vaccination DT polio avec injection de rappel. Un nouveau rappel n'entraine guère d'élévation des AC

- AC antitétaniques : inférieur à 0, 01 u
-AC antidiphtériques : 0, 10u
- AC antipoliomyélitiques
virus I 1/8 rappel 1/24
virus II 1/12 rappel 1/48
virus III 1/4 rappel 1/12

- Après infections
. ASLO inférieur à 2, 5 u
. antihyaluronidase: 600 u
. antipneumolysine : 1/10 du taux normal
. antipneumohyaluronidase : 1/3 du taux normal
. antistaphylolysine inférieur à 0, 5 u.

b. Étude du système lymphoïde

-1. Morphologique

- lymphocytes sanguins : 6 % de 8 700 GB soit 520 lymphocytes/mm^3
- myélogramme : absence de plasmocytes contingent lymphoïde en pourcentage relativement faible pour l'âge.
- biopsie de la région amygdalienne montre l'absence de centres clairs, et la rareté des plasmocytes au niveau des lots lymphoïdes.

2. Fonctionnelle

- les intradermoréactions :
  - à la Candidine : positive à la dilution 1/25ooe
  - testsmicrobiens : négatifs
  - à la tuberculine à 50u, négative malgré le BCG effectué en avril 1966.

- test au DNCB : positif mais seulement après une deuxième sensibilisation.

- test de transformation lymphoblastique :
  - à la PHA par la méthode de l'incorporation à la thymidine tritiée
    - 1590 coups en sérum AB
    - 1800 coups en autosérum, alors que le taux de base est de 74 coups.
  - à la Candidine faiblement positif : 685 coups par minute.

C - ÉVOLUTION ULTÉRIEURE

1. Dans un premier temps, assez bonne efficacité prophylactique de la thérapeutique aux gammaglobulines (10 cm3, 16, 5 % tous les 12 jours, ce qui correspond à 177 mg par Kg et par mois). Néanmoins, secondairement sont réapparues des manifestations infectieuses otitiques et pulmonaires.

2. Apparition d'une otorrhée purulente, le 10. 9. 68, d'évolution chronique, avec poussée mastoïdienne droite en mai 1969, avortant sous antibithérapie prolongée et intensive. Cette otorrhée tubaire bilatérale a été transitoirement améliorée par l'utilisation de gammaglobulines intra-veineuses à forte dose (1, 80 g tous les 7 jours), mais en fait elle n'a cédé qu'en août 1969 après un séjour dans le midi.

3. Depuis août 1968, après une coqueluche, la toux s'est progressivement accentuée avec apparition en mai 1969 de signes d'auscultation pulmonaire de la base gauche sous forme de craquements, correspondant à la radio à des traînées rétrocardiaques, gauches très suspectes de bronchectasie malgré le caractère non productif de la toux en cure déclive.
A partir de décembre 1969, on a noté une bronchorrhée indiscutable (5 à 15 cm3 par jour).

Un lipiodol ne fut pas pratiqué (il aurait vraisemblablement confirmé la dilatation des bronches).

Un traitement fut entrepris comprenant :
- cures déclives (2 à 3 séances par jour).
- kinésithérapie respiratoire
- séjour à l'hôpital de Gien en 1969-1970.
- antibiothérapie permanente.

En raison de cette symptomatologie respiratoire, la famille a changé de résidence pour s'installer en un lieu où le climat est plus sec et plus chaud.

4. Les manifestations articulaires sont restées relativement discrètes pendant toute cette évolution.

5. Le taux des immunoglobulines G s'est maintenu durant toute cette période à un taux égal ou supérieur à 160 mg % donc taux satisfaisant, et ceci dans les conditions les plus défavorables, c'est-à-dire la veille de l'injection de gammaglobuline (la dose utilisée est de 10 cc^3 à 16, 5 % tous les jours).

D. En Janvier 1971, Consultation du Pr. Dalous

- Bon état général
- Persistance de gros genoux contrastant avec l'amyotrophie quadricipitale
- Persistance de signes respiratoires à la base gauche
- le Reste de l'examen clinique est négatif
- Un prochain bilan immunologique complet doit être effectué.

Résumé

Agammaglobulinémie complète avec un tableau clinique typique.

Apparition d'une polyarthrite rhumatoïde et de dilatations de bronches.

Le traitement substitutif apporte une amélioration.

OBSERVATION N° VIII (N° de Dossier 1235/68)

Cl... Gilles, né le 2 Juin 1967 a été hospitalisé la première fois dans le service de Médecine Infantile le 31 Décembre 1968 pour des convulsions.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

– Naissance normale, à terme (poids : 3, 600 Kg) ;
– Vaccination : il a reçu les 3 injections de tétracoq en août, septembre et octobre 1968.
n'a pas eu la vaccination contre la variole ni le BCG.

HISTOIRE DE LA MALADIE

- *Le début* des troubles remonte à l'âge de 5 mois en nombre 1967, par l'apparition d'otites à répétition. Au cours d'épisodes fébriles à 40', deux crises convulsives généralisées sont notées.

- *En Juin 1968, à l'âge de 1 an,* une adénoïdectomie est pratiquée en raison de la multiplicité des rhinopharyngites, des bronchites.

- *A Nöel 1968,* une nouvelle otite est traitée par des antibiotiques et une paracenthèse. Le 31 décembre apparait à nouveau des convulsions généralisées motivant son hospitalisation.

A son entrée, il présente un développement staturo pondéral normal. La température est redevenue normale. L'examen ne retrouve pas d'autres foyers infectieux si ce n'est la présence d'un écoulement purulent de l'oreille droite, traduction d'une otite aigüe moyenne. L'examen neurologique est rigoureusement normal.

La recherche de l'étiologie de ces convulsions fut décevante :
- absence de méningite et d'une hémorragie cérébro-méningée.
- absence d'anomalie radiologique du crâne.
- l'enquête métabolique fut négative (calcémie, bilan électrolytique sanguin, glycémie).

L'électroencéphalogramme révèle une hyperactivité avec des paroxysmes d'ondes amples et des formes pointues. Ces convulsions furent rapportées à l'hyperthermie à 40°. Un traitement à base de gardénal à la dose 4 cg/jour, est entrepris. De la pénicilline et de la tifomycine sont prescrits pour traiter son otite. Rapidement, il quitte le service le 4 janvier 1969.

Il est hospitalisé le 16 février 1969, pour une bronchopneumopathie avec hyperthermie à 40°, mais surtout pour des troubles neurologiques à type de parésie du membre inférieur gauche, accompagnés le lendemain de mouvements anormaux du bras gauche.

Un double bilan est alors entrepris :

- immunologique en raison de la découverte d'une agammaglobulinémie à l'électrophorèse, examen demandé sur le contexte d'infections à répétition.
- neurologique.

I – BILAN IMMUNOLOGIQUE

A) Humoral

a) Étude des immunoglobulines

- électrophorèse : absence de gamma-globulines
- IE: tracé d'agammaglobulinémie complète
- Dosage : Ig G $< 0,5\ \%$
  Ig A $< 0,5\ \%$
  Ig M : 32 %
- V.S. : 2 mm/1 heure : très basse malgré la notion d'infection

b) Dosage d'anticorps

- Immuns :
  - ASLO 20u très basse malgré les infections
  - AC poliomyélitique :

	I	II	III
23.I. 1969	1/20	1/640	1/40
12.3. 1969	< 1/20	< 1/20	< 1/40

Absence d'immunité

  - Réaction Paul et Bunnel : négative

- Naturels :
  - Recherche d'agglutinines négative

B) Étude du système lymphoïde

a) Hémogramme

Présence de 4,8 72/mm^3 lymphocytes soit 42 % de 11 600 G.B.

b) Médullogramme montre une densité cellulaire inférieure à la normale :
- un taux de lymphocytes à 13 % ; de monocytes à 5 % ;
- une absence de plasmocytes.

D'autres explorations immunologiques ne purent être effectuées en raison du contexte et de l'évolution clinique gravissime sur le plan neurologique.

ENQUETE FAMILIALE

Le père, la mère, la sœur sont en bonne santé et n'ont jamais présenté d'infections à répétition. C'est le seul garçon de la famille.

L'exploration immunologique succinte fut la suivante :

	Ig sériques en %			Titre d'AC antipoliomyélitiques		
	Ig G	Ig A	Ig M	Type I	II	III
Père	100	79	64	20	640	80
Mère	100	60	79	20	80	20
Gilles	< 0,5	< 0,5	32	<20	<20	40

Il n'existe pas de déficit en immunoglobulines chez les parents. La réponse en vaccin contre la poliomyélite est satisfaisantechez le père (pour le virus II et III).

Le titre d'anticorps antipoliomyélitique est insuffisant chez la mère mais elle n'a pas été vaccinée.

II – BILAN NEUROLOGIQUE

Sa conscience est normale.

Des mouvements saccadés au niveau du bras et de la jambe gauche sont notés, stéréotypés, anormaux ; l'enfant jettant sans cesse son bras vers l'arrière. Les réflexes sont présents, mais légèrement diminués à gauche. La motricité oculaire est normale. Il existe un nystagmus dont le type est très difficile à classer.

Le Fond d'œil présente une pupille normale mais avec une atrophie chorio-rétinienne diffuse.

Un traitement antibiotique et anticonvulsivant est entrepris. Les troubles semblent s'amender. Le diagnostic d'ataxie télangiectasie est evoqué devant l'association de troubles neurologiques et d'agammaglobulinémie. L'examen le plus minutieux ne permet pas cependant de retrouver une telangiectasie.

Le 31 mars 1969, soit 18 jours après son entrée, son état s'aggrave rapidement. Il existe un véritable état de mal épileptique localisé à gauche résistant à de très fortes doses de gardénal et de valium. Devant la dépression respiratoire, l'enfant est intubé, mis sous respirateur artificiel : de doses plus fortes de valium sont effectuées sans aucun résultat de même qu'un traitement par l'Hémineurine.

EEG : trace de coma épileptique à prédominance droite.

Devant l'incertitude du diagnostic, encéphalopathie générative ?
encéphalopathie virale ? , mais aussi
mais aussi devant le doute d'un hématome sous dural en rapport avec une malformation vasculaire qui aurait saigné, ces anomalies vasculaires se voyant dans cette affection d'ataxie télangiectasie.

Deux trous de trépan sont effectués à droite :

- ils éliminent en épanchement
- montrent un cerveau qui ' pousse' .

Une biopsie cérébrale est pratiquée, et ne révèle aucune lésion spécifique.

Aucun élément d'encéphalite n'est retrouvé sur ces 2 éléments qui montrent un tissu cérébral normal hormis une certaine hypercellularite des gaines de Wirchow-Robin.

Devant la persistance du tableau clinique, un trou de trepan pariétal gauche est pratiqué, pour ne pas méconnaitre une lésion à ce niveau.

- EEG : pas d'obstacles sur les voies ventriculaires. Les ventricules paraissent en place et de volume normal sauf la corne temporale droite qui est un peu aplatie et abaissée sur le cliché de face.

- Artériographie carotidienne :

Communication artérioveineuse de la région pariétale droite. Il est possible que cette communication soit très superficielle : corticale ou méningée dans la partie inférieure de la scissure de Sylvius. On peut se demander si le groupe sylvien n'est pas soulevé, de sorte que l'encéphalographie montrerait un soulèvement temporal de la corne temporale gauche et non un abaissement de la droite.

● Progressivement, son état clinique devient gravissime, accompagné de dérèglement biologique.

1. Sur le plan clinique, l'état comateux va persister alors que les crises convulsives ont cessé après le trou de trépan effectué à gauche. Des signes hémorragiques sont survenus (hématurie et méléna).

2. Sur le plan biologique : quelques jours après l'apparition de l'état de mal convulsif est survenue une hyponatrémie avec œdème des membres et fuite sodique urinaire qui a un moment ont fait évoquer la possibilisé d'un syndrome de Schwartz-Barter. La restriction liquidienne puis l'injection d'acide étacrynique se sont soldées par un échec, la natrémie ne remontant absolument pas. Si bien que le 22 mars l'enfant est décédé.

Le diagnostic réel ne peut-être fait, peut-être s'agissait-il de fistules artério-veineuses multiples.

Résumé

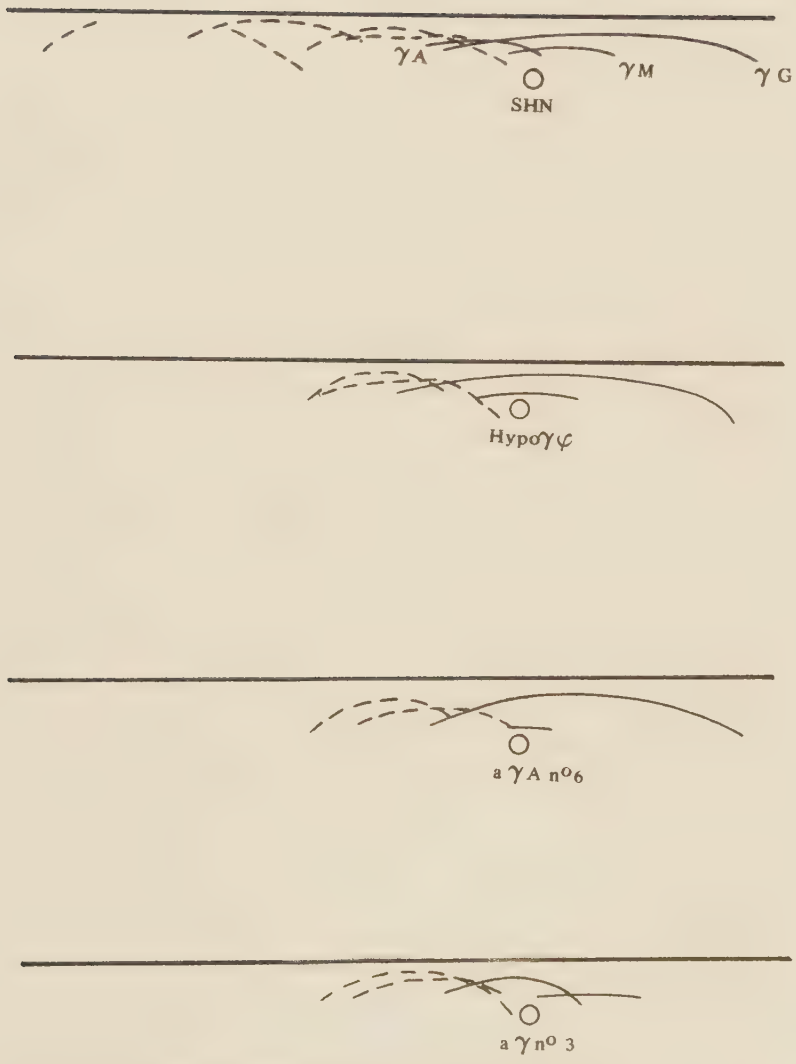
Enfant de 2 ans présentant l'association :

- *d'un déficit profond en immunoglobulines*
- *et des troubles neurologiques à type de convulsions puis de coma.*

Celle-ci fait évoquer le diagnostic l'ataxie télangiectasie, avec cependant absence de télangiectasie.

Évolution rapide vers la mort.

Enquête familiale : négative.



PRINCIPALES IMAGES IMMUNOÉLECTROPHORÉTIQUES DE DÉFICITS EN IMMUNOGLOBULINES

De haut en bas : - sérum humain normal
- hypogammaglobulinémie
- agamma A
- agammaglobulinémie totale

Figure 18

CHAPITRE V

COMMENTAIRES

I - CLINIQUES

Nos diverses observations sont typiques du point de vue clinique. Aussi, nous ne discuterons pas chacune d'entre elles, mais nous soulignerons quelques traits et quelques problèmes particuliers.

Ils présentent tous une symptomatologie variée de syndrome infectieux touchant principalement la sphère ORL, pulmonaire, digestive et oculaire. Nous n'avons jamais observé de septicémies, ni de méningite.

a) L'âge de survenue de ces infections, et la date de découverte du déficit peuvent être opposés dans les déficits totaux et profonds, et le type IV des dysgammaglobulinémies :

- très précoce vers l'âge de 2 ans, (observations I_A, I_B, II, III, IV, VII, VIII) ;
- tardive (à 5 ans - observation VI) - à 12 ans - observation V) ;

b) Il s'agit exclusivement d'une atteinte par des germes Gram + ou Gram − . C'est ce que nous retrouvons dans toutes nos observations, exception faite du déroulement très grave de la varicelle chez Paul.

En effet, cette infection virale a été d'une sévérité extrême. Elle a duré environ 3 mois, avec de multiples poussées évolutives, et les éléments étaient surinfectés et nécrotiques. Cette varicelle s'est compliquée d'une kératite qui a entrainé une baisse très importante de la vision.

Lors de l'étude de la classification des déficits immunitaires, nous avons vu que ces atteintes virales sévères se rencontraient exclusivement dans le déficit de l'immunité cellulaire, ce qui n'est pas le cas dans cette observation I_A.

c) Lorsque ces infections siègent au niveau de l'arbre respiratoire, elles entrainent des dilatations de bronches (observations I_A, III, VII)

- Nous aimerions surtout insister sur 3 commentaires :
  1. *Agammaglobulinémie et tube digestif* ;
  2. *Agammaglobulinémie et polyarthrite chronique évolutive* ;
  3. *Agammaglobulinémie et anémie hémolytique par auto-anticorps.*

I - AGAMMAGLOBULINÉMIES ET TUBE DIGESTIF

1 - FRÉQUENCE

- Rose.. et Janeway (332) évaluent celle-ci à plus de 50 % dans les formes dites acquises d'hypogammaglobulinémie. Ils oppsent la rareté des troubles digestifs au cours des formes congénitales.

- Cette notion de rareté dans les agammaglobulinémies congénitales de l'enfant a été fortementcontroverséepar Polonoski.

Ainsi dans la littérature, nous pouvons relever :

- Formes avec alymphocytose : 70 % de troubles digestifs ;
- Formes sans alymphocytose type Bruton : 38 %
- Formes dysgammaglobululinémiques : 38 %
- Formes avec alymphocytose de sexe féminin : 30 %.

Nos observations confirment l'opinion de cet auteur :

- Paul a un très long passé digestif ;
- Daniel, Michel, Philippe, Jacques ont eu d'une manière intermittente de nombreux épisodes diarrhéiques ainsi que Pierre.

2 - VARIÉTÉS D'AGAMMAGLOBULINÉMIE

. Nos épisodes digestifs apparaissent avec prédilection dans les formes complètes type maladie de Bruton avec déficit global et profond des immun globulines (obs n° I_A, I_B, II, III, IV, IV, VIII) ;

. Dans les hypogammaglobulinémies, il nous parait difficile de rapporter à sa juste valeur, les épisodes diarrhéiques qui, parfois peuvent être fortuits et sans rapport avec la maladie : ceci d'autant plus si nous nous rappelons l'extrême fréquence des gastroentérites chez l'enfant en bas âge.

. Parmi les formes dissociées, nous devons retenir celles comprenant un déficit en Ig A, en particulier le type IV. Les cas n^{os} V et VI, ont présenté quelques épisodes diarrhéiques mais sans aucune gravité, de très courte durée.

3 - CLINIQUE

Cette diarrhée revêt des types très divers selon les cas et même selon l'évolution chez un même malade. Le polymorphisme est extrême.

a) Différents éléments peuvent caractériser ce syndrome digestif ;

. Le premier est le caractère rebelle ou sévère de la diarrhée.

Toutes les observations rapportées dans la littérature sont en accord avec cet aspect de sévérité, de rechutes, de reprise dès l'arrêt des antibiotiques, leur prolongation sur des mois ou sur des années, la disproportion entre la fréquence de ces tableaux diarrhéiques et l'âge de l'enfant.

Ces diverses caractéristiques se retrouvent au maximum chez Paul (IA)

– Apparition à un âge relativement tardif (6 ans) et diarrhées, si banales par leur fréquence chez le nourrisson, mais dont la rareté augmente avec l'âge de l'enfant ;

– Sévérité de ces épisodes puisque l'un d'eux a nécessité une hospitalisation avec nécessité d'une rehydratation I.V. ;

– Rechutes successives très importantes avec prolongation sur plusieurs mois. Ce syndrome diarrhéique va s'étaler sur une période de 3 ans avec une courte rémission de 3 mois.

Le cas n° IV est à peu près identique.

. Le deuxième élément est d'allure colitique ou entérocolitique de la dyspepsie. Ceci explique l'absence de ballonnement abdominal tel qu'on le retrouve dans l'intolérance au gluten.

Les selles sont liquides, très abondantes, souvent fétides. Polonoski insiste sur la recherche des polynucléaires altérés dans les selles en particulier si les examens parasitologiques et bactériologiques des selles n'ont pas révélé une flore très pathogène ou en quantité trop abondante.

b) Plusieurs tableaux cliniques ont pu être décrits :

1) Symptomatologie de diarrhées aigues, diarrhées à rechute, subaigues ou chroniques, survenant dans un contexte, le plus souvent d'infections à répétition : otites, angines, bronchopneumopathie. La plupart de nos observations illustrent ceci ;

Beaucoup plus rarement le tableau digestif résume pratiquement toute la symtomatologie (obs. n° IV)

2) Plus particulier, est le syndrome de malabsorption avec steatorrhée (obs. n° IA) (18).

Le tableau de malabsorption avec steatorrhée s'installe : abondance des selles molles pendant une très longue période, entrainant rapidement du fait de la malabsorption et de la steatorrhée une altération de l'état général avec dénutrition.

Des explorations biologiques de malabsorption digestive n'avaient pu être effectuées à l'époque et en raison de sa très courte hospitalisation, mais le tableau clinique est assez typique.

Dans ces cas là, il nous parait souhaitable de pratiquer les examens suivants :

- étude de la stéatorrhée ;
- test au d-xylose ;
- courbe d'hyperglycémie provoquée ;
- mise en évidence d'une malabsorption :
  - hypoprotidémie avec hypoalbuminémie ;
  - hyposidérémie avec hypochromie ;
  - carences multiples.

Les diverses biopsies du grêle qui ont pu être pratiquées au cours de ces entéropathies montrent, sans nous étonner, de profonds remaniements de la muqueuse intestinale, avec en particulier très souvent une véritable *atrophie villositaire, et une infiltration inflammatoire de l'axe des villosités.*

3) Dans les formes sévères un véritable tableau d'entéropathie exsudative a pu apparaitre avec une perte excessive de protéines, surtout de la fraction de l'albumine à travers la muqueuse intestinale lésée.

c) Il nous parait également intéressant d'étudier certains troubles digestifs en se rapportant aux *intolérances aux sucres.*

En effet, les intolérances aux sucres secondaires aux diarrhées à répétition sont actuellement bien connues : une abrasion des villosités intestinales apparait, entrainant pour corrollaire une perte complète des enzymes servant à hydrolyser les sucres ; ces enzymes se trouvant dans la villosité et particulièrement dans sa partie distale qui est la plus vite abrasée.

Toute diarrhée infectieuse à répétition peut entrainer une intolérance secondaire aux sucres : saccharose, lactose essentiellement. Si un régime de base n'est pas entrepris, l'apport de sucre ne fait qu'accentuer la diarrhée, et ainsi créé un cercle vicieux.

Seul le régime de base excluant le lait ou la saccharose permet la reconstitution de la villosité intestinale, et donc la reproduction des enzymes glucidiques.

Ainsi, il ne nous parait pas exclu que Paul ait pu faire à certains moments de telles intolérances.

L'observation nº IV peut également soulever ce problème : de l'âge de 5 à 10 mois, il présente une dizaine d'épisodes diarrhéiques. Le diagnostic d'agammaglobulinémie est porté à 10 mois et devant l'intensité des épisodes diarrhéiques, il est mis sous un régime sévère excluant définitivement le lait. Un régime à base de carotte, de lait de végélact est constitué, associé à des injections de Gammaglobulines et de pansements gastrointestinaux et de désinfectants. Mais la reprise du lait entraine chaque fois de la diarrhée. Ceci peut s'expliquer de la manière suivante :

- Les longues périodes de remissions diarrhéiques laissent supposer que les villosités intestinales de cet enfant sont normales, et ont eu le temps de se reconstituer si elles avaient été atrophiques. Ceci parait donc a . premier abord contradictoire avec la persistance de l'intolérance au lait, mais nous devons rappeler que la lactase, qui sert à la dégradation du lactose en galactose et glucose, est un enzyme induit par l'apport du lait.

L'apport brusque de lait provoque une diarrhée par intolérance au lactose étant donné l'absence de lactase qui n'a pu être synthétisée.

Cette hypothèse pathogénique nous parait intéressante mais il serait souhaitable que des études biopsiques soient effectuées en microscopie optique mais aussi en électronique, en associant l'étude des enzymes intestinaux, et les épreuves dynamiques pour mettre en évidence une éventuelle intolérance aux sucres.

Dans cette optique, Reuben Dubois détermine l'activité disaccharidasique chez 18 enfants présentant un déficit immunitaire et révèle aussi :

- 3 déficits isolés en lactase chez des enfants présentants des villosités intestinales normales ;
- 8 dont 7avaient un déficit de l'immunité cellulaire et un déficit isolé en Ig A avaient une diminution de l'activité lactase, saccharase, maltase, en dépit de la présence de villosité normale ainsi que des cellules épithéliales.

La malnutrition de ces enfants pourrait être invoquée car elle entraine des déficits en disaccharidase, mais alors celui-ci est secondaire à l'atrophie muqueuse.

Mais chez certains malades de Dubois, il semble que ce déficit est primitif et non lié à l'altération de la muqueuse.

d) Déficience isolée en Ig A avec stéatorrhée

Ce syndrome fut isolé en 1967 par Crabbe (104-108) et comporte :

- un déficit en Ig A dépisté par l'immunoélectrophorèse ;
- un syndrome infectieux à répétition ;
- des troubles digestifs.

Les examens biopsiques de la muqueuse intestinale révèlent la présence d'un très grand nombre de plasmocytes. De plus, il semble qu'il n'existe pas d'hypoplasie plasmocytaire dans les tissus lymphoïdes de ces sujets (310).

Le tableau clinique et l'étude histologique de la muqueuse intestinale peuvent en imposer pour une sprue non tropicale, entrainant une malabsorption chronique, cédant souvent à un régime sans gluten. Ceci avait été découvert par Heremans. L'examen en immunofluorescence de la muqueuse intestinale permet de decouvrir que les plasmocytes intestinaux ne synthétisent pas d'Ig A. Le nombre exact de tels cas s'élève à une vingtaine dans la littérature. Il semble exister un effet causal entre le déficit Ig A et la stéatorrhée.

L'absence d'Ig A entrainant des épisodes diarrhéiques avec malabsorption secondaire.

Nos deux observations avec déficit isolé en Ig Asont: Laurent et Jean-Paul qui n'ont pas présenté une telle stéatorrhée.

L'analyse histologique de l'appendice de Laurent montre la présence de nombreux plasmocytes dans le chorion de la muqueuse. Ces plasmocytes doivent probablement synthétiser des Ig G et Ig M. et assurer ainsi une certaine vicariance.

L'analyse immunoélectrophorétique du liquide duodénal de Laurent ne montre que des traces d'Ig A et d'albumine. et celle du liquide gastrique, la présence d'albumine et de traces d'Ig G.

4) Pathogénie

A - La barrière de défense de la muqueuse intestinale est très diminuée par l'absence d'immunoglobulines. En se rappelant le rôle majeur de l'Ig A sécrétoire dans la protection des muqueuses, on comprend que des déficits isolés en Ig A s'expriment souvent sous une forme digestive.

B - Mais un deuxième mécanisme semble également se produire. Il s'agit d'un phénomène d'hypersensibilité retardée au niveau de la muqueuse expliquant la réaction inflammatoire lymphocytaire locale que l'on rencontre dans de tels cas. Collins (93) avait également constaté de tels infiltrats au niveau de la synoviale et des bronches.

5) Problème de diagnostic différentiel

- Il est parfois difficile d'évaluer à sa juste valeur le rôle des différents facteurs suivants :

- infections digestives à germes pathogènes : Salmonelles (obs. n° II) ; Shigella, staphylocoque doré, Colibacille ;
- ou encore parasitaire (Lamblia, trichocéphales) ;
- infections des voies respiratoires supérieures ;
- traitements antibiotiques prolongés ou répétés. Les tests thérapeutiques permettent parfois de résoudre ce problème en montrant la guérison ou non, sous traitement spécifique.

– Le problème de la maladie cœliaque et des entéropathies chroniques semble beaucoup plus intéressant. De véritables syndromes cœliaques primitifs peuvent entrainer du fait de la malabsorption une carence en protide avec hypogammaglobulinémie et hypoalbuminémie ; en règle cette baisse d'albumine ne se voit pas dans les déficits primitifs en immunoglobuline, si ce n'est dans les périodes de diarrhée aigue. Ainsi, dans certains cas, il est difficile de trancher, et parfois même la biopsie intestinale n'y arrive pas. Nous avons pu retrouver plusieurs publications sur l'étude immunologique de la maladie cœliaque en vue de rechercher une pathogénie immunoallergique.

L'immunofluorescence de la muqueuse intestinale dans ces cas là (292) montre une nette augmentation au niveau des cellules mononucléaires en relation avec une hyperproduction d'Ig G provenant :

- soit d'une exsudation locale ;
- soit d'une réaction immunologique locale.

Immonen (226) rapporte également l'augmentation de l'Ig A sérique et la présence d'anticorps précipitant les protéines de lait de vache et du gluten.

– Nous retrouvons dans une publication plus récente de Nordio (292), une étude complète de l'activité enzymatique intestinale dans la maladie cœliaque et les hypogammaglobulinémies.

Dans la maladie cœliaque, il existe :

- une baisse de l'activité des phosphatases alcalines de la bordure en brosse liée à un affaiblissement des disaccharidases et de l'altération bien connue de la bordure en brosse.
- une élévation de la β-glycuronidase. Cet enzyme semble lié au lysosome. Ainsi une relation entre réaction immunologique et lysosome est possible. (Nous retrouvons cette corrélation au sujet de la polyarthrite rhumatoïde).

– Crabbe soulève l'hypothèse d'un dysfonctionnement lymphoréticulaire dans la stéatorrhée chronique et la maladie cœliaque. En règle dans la maladie cœliaque il existe des Ig A élevées ou normales, mais rarement abaissées, c'est le plus souvent dans les déficits en gammaglobulines.

6) Pronostic

Le Pronostic immédiat dépend du problème local gastrointestinal :

- possibilité d'épisodes diarrhéiques aigus intenses entrainant une deshydratation qui nécessite une rehydratation intraveineuse (obs. n° I_A).
- possibilité de diarrhée au long cours entrainant une hypotrophie dont le traitement symptomatique est parfois difficile.

Ainsi Pierre ne reçoit encore actuellement aucune alimentation lactée. Il est intolérant au lait de vache ainsi qu'à certaines crudités. Un traitement à base de ferments lactiques et d'antiseptiques est présent en permanence.

Le Pronostic lointain est variable suivant le type de l'agammaglobulinémie et dépend essentiellement du traitement spécifique de ce déficit. Ainsi Paul, après 3 ans d'évolution sérieuse de sa diarrhée semble avoir récupéré un transit intestinal satisfaisant. Il n'existe plus de diarrhée, ni de syndrome de malabsorption, avec 5 ans de recul actuellement.

II - AGAMMAGLOBULINÉMIE ET POLYARTHRITE CHRONIQUE ÉVOLUTIVE

Nous remarquons la fréquence de survenue d'un syndrome polyarticulaire au cours de plusieurs de nos observations, évoquant une polyarthrite chronique évolutive, apparaissant parmi les agammaglobulinémies complètes type Bruton (obs. n° I_A, III, VII).

Ainsi sur 5 maladies de Bruton, nous avons observé :

3 tableaux typiques de polyarthrite chronique évolutive (obs. n° I_A, III, VII) ainsi que des douleurs articulaires dans le cas n° II. Seul l'enfant Van... Jacques (I_b) n'a pas présenté cette symptomatologie.

Ceci nous conduit :

1. Les caractéristiques cliniques et biologiques de cette P.C.E. ;
2. Les considérations physiopathogéniques de ces polyarthrites.

I - CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE CETTE PCE

a. Fréquence

Celle-ci parait très élevée dans toutes les observations publiées d'agammaglobulinémie et frappe par son importance. Elle varie selon les statistiques :

- Janeway : 5 cas sur 12 (228) ;
- Rostein : 8 cas sur 37 ;
- Bloch Michel : 27 cas sur 150.

En règle, elle se situe entre 15 à 40 %. Dans notre étude, on trouve la fréquence suivante de PCE :

- 3 cas typiques sur 5, lors de la maladie de Bruton ;
- dans les formes partielles aucun syndrome articulaire n'a été noté en particulier lors des déficits isolés en Ig A globulines ;
- le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde semble également très probable chez Van... Antoine (I_c) étant donné le contexte familial de maladie de Bruton, la notion d'infection à répétition et le décès à l'âge de 7 1/2 ans.

b. Variétés d'agammaglobulinémie

Les déterminations articulaires peuvent venir enrichir le tableau clinique soit de l'agammaglobulinémie congénitale, soit de l'agammaglobulinémie acquise (76).

Notre étude porte essentiellement sur la forme congénitale.

Une vingtaine d'observations sont publiées mentionnant l'atteinte rhumatismale dans les formes congénitales :

Bruton : 1 cas (67)
J. Marie : 1 cas
Rostein et Good : 2 cas
Janeway : 5 cas (228)
Robertson : 1 cas (330)

Dans nos observations : 3 cas, très probablement ceux d'Antoine.

Parmi les formes dissociées cette symptomatologie n'a été décrite que dans le type II : absence d'Ig G et d'Ig A, élévation des Ig M.

c. *L'âge d'apparition* de ce syndrome articulaire est variable : en général, après la deuxième année, survenant dans un contexte infectieux évocateur du déficit immunitaire Plus rarement, il est révélateur de ce déficit comme dans l'observation de Chaptal (82).

Dans le cas n° III, le début se situe à l'âge de 4 ans, dans un contexte d'infections multiples ;

Dans l'observation n° I_A, les premiers signes articulaires apparaissent plus tard, à l'âge de 6 ans et vers 7 ans, pour son frère Antoine décédé ;

Le début de l'observation VII, se situe à 3 1/2 ans ;

Les douleurs articulaires de Michel (obs. II) sont notées à 6 1/2 ans.

Chaptal signale en reprenant les différents cas de littérature, que seuls les malades non encore traités par les gammaglobulines présentent une telle symptomatologie. Ceci ne se confirme pas dans nos observations :

En effet, si cela est vrai, pour l'enfant Van. . Paul (I_A), où l'apparition de ces douleurs articulaires motivent son hospitalisation qui permet de découvrir l'agammaglobulinémie, ainsi que pour Philippe à l'âge de 3 1/2 ans ; il n'en est pas de même chez Daniel ou des injections de gammaglobulines ont été pratiquées depuis l'âge de 6 mois, parfois certes, de manière un peu discontinue.

d. *Tableau clinique*

La symptomatologie peut être assez polymorphe suivant :

- les localisations
- et l'intensité.

. De simples douleurs articulaires peuvent être notées sans déformation de l'articulation, entrainant une impotence fonctionnelle avec limitation des mouvements de l'articulation touchée.

Exemple : Michel présente une douleur siégeant au niveau de la région coxo fémorale

. Le plus souvent les manifestations sont plus intenses
- douleurs avec impotence fonctionnelle ;
- limitation des mouvements ;
- augmentation très importante du volume de l'articulation : correspond à un épanchement liquidien et à une augmentation des parties molles. Tout ceci a été noté dans nos 3 observations.

. Une ou plusieurs articulations sont atteintes entrainant une monoarthrite rhumatoïde, ou plus exceptionnellement, le tableau typique de la polyarthrite.

. Les articulations les plus volontiers touchées sont celles du genoux d'une manière bilatérale avec parfois prédominance d'un côté. Ceci se confirme dans nos observations I_A, III, VII.

Cependant, l'on note une atteinte des scapulohumérales chez l'enfant Daniel, des articulations du membre supérieur chez Van. . Paul.

e. Évolution immédiate

Elle se fait comme dans le PCE commune par poussée inflammatoire.

– Ces poussées chez ces malades sont en règle peu fébriles, avec des manifestations paroxystiques.

– Pendant les périodes dites de rémission : tous les signes peuvent disparaitre mais cela reste exceptionnel.

Le plus souvent il persiste des séquelles entre ces poussées :
- fond permanent douloureux ;
- légère limitation des mouvements ;
- augmentation du volume des parties molles sous hydarthrose.

– Lors des poussées cette séméiologie s'exacerbe entrainant une impotence fonctionnelle d'abord incomplète telle que boiterie puis complète motivant l'alitement ; une hydarthrose avec présence d'un choc rotulien lorsqu'elle siège a. niveau des genoux (obs. n° I_A, III).

– L'avenir à distance est difficile à juger étant donné le nombre restreint d'observations portant sur l'évolution de cette P.C.E. sur plusieurs années :

- certaines semblent très évolutives avec un pronostic facheux vers une ankylose rapide ;
- ailleurs, un cas de disparition complète a été publié avec 7 ans de recul.

. L'observation de *Daniel* révèle une polyarthrite toujours évolutive avec 4 ans d'évolution, entrecoupées de poussées fulxionnaires importantes et entrainant une douleur permanente ainsi qu'une déformation au niveau des 2 genoux.

. Celle de *Paul* (obs. n° I_A) montre au contraire une très bonne évolution avec un recul très grand de 4 1/2 ans : sa polyarthrite est apparue à l'âgede 6 ans, touchant principalement les genoux. Les poussées fluxionnaires deviennent de plus en plus importantes, avec des périodes de rémission de plus en plus courtes. Pendant 3 1/2 ans.

Devant la gravité de ce tableau, l'enfant impotent, restant toujours alité est hospitalisé. Le diagnostic de PCE est alors porté. Un traitement adéquat est entrepris à base de sels d'or et d'aspirine . à l'âge de 9 ans en 1965. L'année qui suit est marquée par la persistance de la symptomatologie mais à un degré très atténué. :

- persistance de douleurs intermittentes ;
- gros genoux avec hydarthrose ;
- amyotrophie des genoux.

Depuis 1966, toute manifestation articulaire a disparu. Actuellement, à l'âge de 14 ans, il ne présente aucun phénomène douloureux, les mouvements articulaires sont tous normaux. Seuls, les genoux paraissent globuleux, mais il n'y a pas d'hydarthrose. Les articulations des membres supérieurs sont normales cliniquement. Seules des séquelles radiologiques persistent. Cette polyarthrite ne semble donc plus évolutive.

. Enfin *Philippe* a présentépendant toute l'évolution des manifestations articulaires discrètes.

f. Radiologie

Les images radiologiques sont inconstantes et variables souvent d'apparition tardive :

- déminéralisation juxta-articulaires ;
- pincement de l'interligne articulaire.

. Dans l'observation de *Daniel*, l'on note une :

- augmentation importante des parties molles ;
- ainsi que des ulcérations des condyles, femoraux. Ces radios ayant été pratiquées lors d'une poussée fluxionnaire.

. Paul présente :

- au niveau des genoux une déminéralisation associée à une ulcération du compartiment, postérieur des condyles ;
- au niveau des mains : déminéralisation en bande des interlignes métacarpophalangiens.

g. Biologie

Caractérisée d'une manière originale la PCE chez les malades agammaglobulinémiques.

1. Discrétion du syndrome inflammatoire

- fibrinémie peu élevée ;
- la vitesse de sédimentation reste normale même pendant les périodes de poussée évolutive. Ceci est en rapport avec le rôle des gammaglobulines sur la vitesse de sédimentation globulaire. Good est le seul à rapporter une observation avec accélération de la V. S.
- la protéine C réactive est retrouvée toujours absente dans les différentes observations de la littérature.

2. Négativité des réactions sérologiques pour détecter le facteur rhumatoïde :

- test au latex négatif ;
- réaction de Waaler Rose négative ;
- recherche d'anticorps antinucléaire négatif ;
- le dosage du complément fut retrouvé normal.

Nos observations confirment toutes ces données.

g. Histologie de la membrane synoviale et étude du liquide synovial.

- Les biopsies de la synoviale permettent de retrouver une prolifération comme dans la PCE typique,
- Plusieurs observations, en particulier celles de Barnett (30) rapportent la présence de nodules rhumatoïdes dont l'étude anatomo pathologique est identique à celle de la P.C.E. typique. Il n'existe pas à leur niveau d'immunoglobuline.

- Barnet étudie l'analyse du liquide synovial révèle la présence de faibles doses d'immunoglobulines qui sont produites par les cellules lymphocytoïdes du sérum ;

Ces immunoglobulines formeraient un complexe avec un antigène présent dans le liquide synovial, expliquant leur non diffusibilité.

- révèle aussi la présence du complément.

b. Diagnostic

Ces manifestations articulaires peuvent en imposer au début pour un rhumatisme articulaire aigu, affection beaucoup plus fréquente que la PCE chez l'enfant.

– La confusion a parfois été forte :

- lors de la première poussée dans les formes ne laissant pas de séquelles ;
- lorsque le diagnostic d'agammaglobulinémie n'est pas encore porté ;
- étant donné l'absence de tous signes radiologiques ; les antécédents de rhinopharyngites récidivantes, la négativité de la sérologie de la PCE, et la discrétion du syndrome inflammatoire.

– Cependant le diagnostic est redressé :

- lors des poussées ultérieures entrainant des déformations ;
- sur l'absence constante du RAA chez les sujets agammaglobulinémiques. En effet, ils ne peuvent former d'anticorps contre le streptocoque ;
- sur la fréquence de la PCE chez les agammaglobulinémiques.

i. Traitement

La plupart des auteurs signalent l'effet bénéfique des gammaglobulines, qui entrainent parfois une rémission spectaculaire ainsi que les modules rhumatoïdes (Barnet). Dans l'observation n° I_A, ceci semble se vérifier, mais les injections de gammaglobulines chez Daniel n'ont apporté aucune amélioration.

Doit-on traiter ces sujets par les sels d'or, les antiinflammatoires, les injections d'hydrocortisone locale comme la PCE typique ?

Ce traitement employé chez Van... Paul a eu un effet très bénéfique et a stabilisé parfaitement sa PCE.

II - CONSIDÉRATIONS PHYSIOPATHOGÉNIQUES

La présence de PCE chez un agammaglobulinémique parait un phénomène très curieux et difficile à comprendre.

Un rappel des connaissances modernes de la pathogénie de la PCE est nécessaire avant de soulever des hypothèses chez l'agammaglobulinémique (16, 79).

A. Rappel des connaissances pathogéniques de la PCE et du facteur rhumatoïde

De nombreux désordres immunologiques sont rencontrés au cours de la PCE. Le plus anciennement est le "facteur rhumatoïde", la présence d'anticorps anti-nucléaire est plus rare.

Facteur Rhumatoïde

- Il s'agit d'un ensemble hétérogène d'immunoglobulines qui possèdent la propriété de réagir avec les globulines Ig G 7S humaines ou animales ;
- Cette propriété est à la base de tests de Waaler Rose utilisant des Gr de mouton revêtues de gamma-globuline ou du latex.
- Il appartient à la classe des Ig M globulines, surtout et très peu à celles des Ig A et Ig G. Ceci pourrait correspondre à la présence prolongée d'un stimulus antigénique, évoquant une réponse primaire. Il existe une augmentation des Ig M dans la PCE, mais un très faible pourcentage de ces immunoglobulines possède la propriété hémagglutinante.

Plusieurs types de facteurs rhumatoïdes ont été classés suivant leur spécificité et leur nature.

Leurs très grandes spécificités correspondraient à l'extrême quantité de sites antigéniques "potentiels" présents au sein d'une molécule d'immunoglobuline. Les modifications d'une molécule d'Ig démasquent des déterminants antigéniques qui vont stimuler la formation du facteur rhumatoïde.

Les mécanismes de l'Immunité cellulaire au cours de la PR sont très mal connus, cependant ils semblent jouir d'un grand rôle. Bartheld et Julien en 1964 montrent que le taux de transformation lymphoblastique des lymphocytes des sujets rhumatoïdes semble normal. Cependant, les travaux modernes ont rapporté que les lymphocytes des sujets atteints de PCE se comporteraient anormalement en culture de tissu et que leur taux de transformation blastique serait bas.

Pathogénie

Le rôle des lysosomes apparait actuellement l'élément essentiel dans la détermination des lésions articulaires, entrainant par la libération de ces enzymes les atteintes articulaires. L'inflammation chroniq..e rhumatoïde est étroitement liée à l'hyperactivité lysosomiale par l'élévation des enzymes. Le stimulus de ce système lysosomial semble être la présence de complexe immun dans le liquide synovial.

Les différentes étapes dans la pathogénie de la PCE sont schématisées de la façon suivante. Les mécanismes essentiels se déroulant au niveau de la membrane synoviale.

1. Au niveau de la membrane synoviale

– Un agent exogene X introduit dans l'articulation devient antigénique et entraine la formation d'un anticorps. Un premier complexe est formé

Ag X - AC antiX - C'

Cet agent est mal connu, mais les travaux modernes s'orientent vers un microorganisme, ou mieux encore vers un virus.

– Ce complexe va être phagocyté par les leucocytes ou ragocytes et par les cellules M de la synoviale ou synoviocytes. Les enzymes lysosomiaux vont être ainsi libérés.

– Ces enzymes vont agir :

- sur le système des kinines qui va augmenter l'inflammation
- sur les tissus en les altérant et en entrainant une libération de fibrine qui à son tour va être phagocytée et augmenter l'activité lysosomiale ; une libération d'antigène Y qui va susciter la formation d'un de..xième complexe grâce à l'action des cellules immunologiquement compétentes

Ag Y - ACY - C'

qui à son tour augmente la phagocytose. Y est surtout représenté par le noyau avec formation d'anticorps antinucléaire.

- mais aussi, ils provoquent l'altération des immunoglobulines : des AC anti X et anti Y produisant ainsi les AC "anti X" et AC ' anti Y".

Il existe ainsi une modification structurale des Ig G qui va stimuler les C.I.C. de la membrane synoviale et entrainer la formation du facteur Rhumatoïde. Ce facteur rhumatoïde va réagir avec les Ig G, formant un complexe qui ne fait qu'entretenir la phagocytose et la libération des enzymes lysosomiales.

3 types de complexes immuns sont formés :

- Ag X - Ac anti X - C'
- Ag Y - Ac anti Y - C'
- FR - Ig G

2. Au niveau de la circulation générale :

Il peut y avoir passage à travers la membrane synoviale d'Ig G modifiées dans leur structure. Il va y avoir alors une stimulation des cellules immunologiquement compétentes avec formation de facteur rhumatoïde.

Les théories autoimmunitaires et infectieuses semblent s'associer pour expliquer la PCE.

2 notions doivent être soulignées chez les sujets présentant une PCE :

1. *Fragilité lysosomiale anormale ;*
2. *Réactivité particulière des cellules immunologiquement competentes*

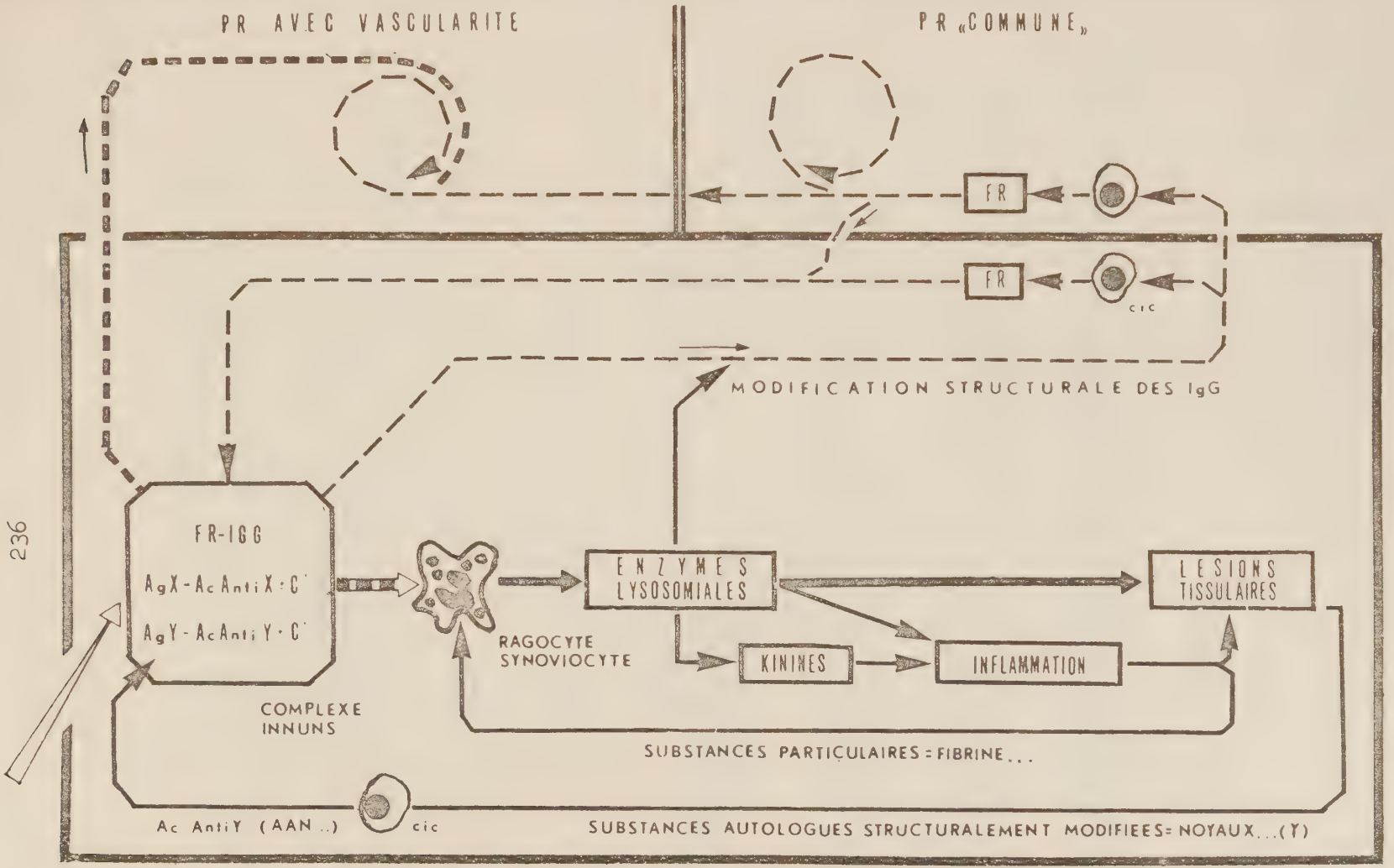
B. Hypothèse soulevée chez le sujet agammaglobulinémique

Nous ne pouvons qu'essayer de formuler une hypothèse pour élucider le mécanisme de cette PCE. L'inflammation de laPCE typique semble s'expliquer par tous les phénomènes locaux se déroulant au niveau de la synoviale. Le fait principal semble donc se passer à ce niveau.

Les sujets agammaglobulinémiques ne peuvent pas former de facteur rhumatoïde contre les Ig G filtrées de la membrane synoviale et modifiées structuralement. Les mécanismes pathologiques se produisent probablement au niveau de la synoviale.

L'absence de facteur rhumatoïde dans le sang périphérique des sujets agammaglobulinémiques, ou des sujets à sérologie négative ne permet pas de préjuger des phénomènes exacts qui se passent au niveau de la synoviale.

Il faut admettre que dans la membrane synoviale, il existe des cellules immunologiquement capables de produire des immunoglobulines Ig G des anticorps


PR AVEC VASCULARITE
PR «COMMUNE»
FR
FR
cic
MODIFICATION STRUCTURALE DES IgG
FR-IGG
AgX-AcAntiX·C'
AgY-AcAntiY·C'
COMPLEXE
INNUNS
RAGOCYTE
SYNOVIOCYTE
ENZYMES
LYSOSOMIALES
LESIONS
TISSULAIRES
KININES
INFLAMMATION
SUBSTANCES PARTICULAIRES = FIBRINE...
Ac AntiY (AAN..)
cic
SUBSTANCES AUTOLOGUES STRUCTURALEMENT MODIFIEES = NOYAUX...(Y)
MEMBRANE SYNOVIALE

SCHEMA 5

anti X, anti Y, et le facteur rhumatoïde.

La présence des CIC dans la membrane synoviale d'agammaglobulinémiques a pu être prouvée dans l'observation de Barnett. Il existait des immunoglobulines dans le liquide synovial, ainsi qu'un pouvoir anticomplémentaire important. Il est prouvé formellement grâce à des travaux modernes, que le pouvoir anticomplémentaire dans le liquide synovial est d'autant plus élevé que le facteur rhumatoïde est présent. Le facteur rhumatoïde est capable de fixer le complément.

Il existe alors une hyperactivité lysosomiale produit par la phagocytose qui libère les enzymes lysosomiaux dans l'articulation et va ainsi entrainer les phénom-enes inflammatoires, et le cercle vicieux de la pathogénie de la PCE. Il parait prématuré de vouloir tirer des conclusions précises de ces informations de la PCE chez les sujets agammaglobulinémiques. Cependant, on peut espérer, dans un proche avenir, voir se compléter ce problème grâce à l'étude systématique :

- de la biopsie de la synoviale avec lecture en microscopie optique et électronique ;
- de l'étude du liquide en recherchant :
  - les enzymes lysosomiaux tels que les phosphatases acides ;
  - pouvoir anticomplémentaire ;
  - test au latex et du Waaler Rose à la recherche du facteur rhumatoïde synovial ;
  - anticorps antinucléaires (anticorps Y).

Il existerait donc une dissociation entre :

- l'absence complète de capacité de produire des immunoglobulines par les C.I.C. de l'organisme dans le système général ;
- celles des C.I.C. présentes dans le liquide synovial.

Ceci nous a conduit à envisager ceci dans un cadre plus général que l'agammaglobulinémie : dans celui des perturbations touchant tout le système immunologique. Suivant l'importance et la localisation du déficit, nous pourrions avoir soit un déficit humoral total, soit un déficit cellulaire total. Mais les études modernes très précises permettent souvent de déceler une légère altération dans le type immunitaire qui ne paraissait pas touché.

Enfin la PR peut être comprise comme un dérèglement de l'autoimmunité
L'organisme fabriquant des anticorps contre ces propres antigènes.

. Les études immunologiques pratiquées chez tous les membres de ces malades montrent avec une très grande fréquence des dysgammaglobulinémies ou des altérations de l'immunité cellulaire.

Barnett rapporte dans son observation ,

- une diminution du taux de transformation lymphoblastique chez la mère, le père et la sœur.
- une élévation anormale du niveau des immunoglobulines plutôt qu'une diminution.
- détection d'auto-anticorps chez le malade et d'autres membres de la famille.

Pour Fudenberg, l'élévation de l'incidence de la PCE au cours de l'agammaglobulinémie peut être interprétee. Une déficience dans les facteurs de résistance de l'hôte pourrait être considérée dans l'étiologie de tous les cas de PR, même chez les sujets non agammaglobulinémiques.

Ces différentes hypothèses pathogéniques permettent également de poser le problème des indications de thérapeutique de la PR chezle sujet agammaglobulinémique.

Les injections de gamm. globulines semblent augmenter les résistances de l'hôte contre l'infection et peut ainsi freiner le point de départ de la PCE en agissant sur l'Ag X. Ceci est en accord avec les résultats thérapeutiques qui semblent freiner l'évolution de telle PCE.

Faut-il traiter ces PCE du sujet agammaglobuli..émique comme les PCE ordinaires ?

Tous les agents thérapeutiques de la PR ont leur site d'action au niveau du lysosome : que ce soit les corticoïdes, les antipaludéens de synthèse, les sels d'or, l'indométhacine , la phénylbutazone soit en agissant directement sur la membrane lysosomiale, soit en inhibant l'activité des enzymes lysosomiaux.

Si nous admettons les mécanismes survenant au niveau de la membrane synoviale au cours de la PCE du sujet atteint d'agammaglob..linémie, l'altération lysosomiale nous incite à pratiquer un tel traitement dans les formes sévères.

III - AGAMMAGLOBULINÉMIES ET ANÉMIE HÉMOLYTIQUE PAR AUTOANTICORPS

L'enfant Van... Antoine semble avoir présenté un tableau d'anémie hémolytique gravissime.

La survenue d'une anémie hémolytique par anticorps semble au premier abord difficile à comprendre chez des sujets ne pouvant pas synthétiser des anticorps, des immunoglobulines. Mais ceci s'explique beaucoup mieux,sinon considérons qu'il s'agit d'autoanticorps. Il y a donc un trouble très profond dans l'immunité au-delà d'un simple déficit de l'immunité humorale. Il s'agit d'un trouble de l'autoimmunité : le sujet ne reconnaissant pas ses propres antigènes forme des anticorps dirigés contre ceux-ci : ainsi nait un conflit immunologique.

Nous avons pu retrouver dans la littérature deux observations d'anémie hémolytique par autoanticorps chez des enfants présentant un déficit en immunoglobulines.

• Robbins (326) rapporte l'observation d'un garçon de 6 ans présentant une agammaglobulinémie congénitale liée au sexe. Une anémie hémolytique autoimmune avec test de Coombs positif se développe en dépit du déficit profond en immunoglobulines.

Les test de Coombs direct et indirect utilisant des sérums anti Ig G et anti-Ig M sont positifs.

Cet anticorps a la spécificité Rhesus LW. Durant 2 ans, le malade répond bien aux corticostéroïdes mais l'anémie reprend chaque fois qu'ils sont administrés d'une manière discontinue. Le traitement par l'azothioprine ne modifie pas le cours de l'évolution.

Du point de vue immunologique, le stimulus de cette réponse unique reste inconnu (les réponses d'AC aux autres stimulus tel que la diphtérie, tétanos sont nulles). La persistance d'un taux élevé de la synthèse de cet AC pendant 2 ans en dépit du traitement immunodepresseur et des corticoïdes suggère un antigène vivant ou se multipliant. Une réactivité croisée entre les structures humaines, bactériennes, virales et des protozoaires apparaitraient ; ainsi la membrane érythrocytaire deviendrait antigénique.

• Stoelinga (374) décrit une manifestation identique chez un enfant de 3 ans présentant une dysgammaglobulinémie type V.

• Notre observation semble se rapprocher de celle de Robbins, cas survenant semble-t-il dans un cas d'hypogammaglobulinémie congénitale au sexe. En effet, ceci est fort probable si l'on s'appuie :

- sur le sexe de l'enfant : garçon ;
- sur l'importance du syndrome infectieux ;
- sur l'atteinte des 2 autres frères ;
- sur la survenue de la polyarthrite rhumatoïde.

Le tableau clinique a été dramatique avec une anémie très sévère à 1500 00 GR/mm^3. Les examens biologiques permettent d'orienter l'étiologie vers une hémolyse très rapidement et objectivent aussi un test de Coombs positif et la présence d'anticorps antiérythrocytaires bloquants.

Les examens plus complets n'avaient pu être effectués à l'époque (1955).

• Plusieurs cas d'hémolyse immunologique ont été décrits chez l'adulte ayant une hypogammaglobulinémie acquise (155, 215).

• Schaller (345) et Goldman rapportent également une telle symptomatologie chez des enfants atteints de dysgammaglobulinémie et dysplasie thymique. Dans la plupart des cas, il existait une tumeur lymphoréticulaire : ces cellules tumorales étant capables de former des anticorps spécifiques contre les globules rouges de l'hôte.

Ces tableaux d'anémie hémolytique chez les agammaglobulinémiques évoquent un trouble de l'auto-immunité, du "self-control". Ceci est en accord avec la survenue fréquente de polyarthrite rhumatoïde chez ces malades. L'observation d'Antoine en est un exemple : maladie de Bruton vraisemblable, ayant présenté une polyarthrite rhumatoïde et une anémie hémolytique par autoanticorps.

II - BIOLOGIQUES

L 'intérêt primordial porte sur les immunoglobulines. Avant d'envisager les réflexions que nous ont suggéré leur étude qui représente l'intérêt majeur de nos observations, nous allons plus rapidement exposer ce que nous a appris l'exploration du système lymphoïde et de l'immunité locale de nos malades.

A - LIGNÉE LYMPHOIDE

A - MORPHOLOGIQUEMENT

Nous n'avons pas retrouvé de baisse du taux des lymphocytes périphériques dans nos diverses observations, ainsi que chez les membres de leur famille (obs. I, II, III, IV, VII).

Les plasmocytes dans les déficits globaux sont absents aussi bien au niveau du sang et de la mœlle qu'au niveau des biopsies diverses, d'un ganglion ou des amygdales.

B - FONCTIONNELLEMENT

I. Test de Transformation lymphoblastique à la PHA (tableau n° 22)

En vue de rechercher une anomalie au niveau de ce test chez nos malades agammaglobulinémiques, il nous a paru nécessaire de la pratiquer chez des enfants témoins.

En effet, avant de pouvoir affirmer une diminution du taux de transformation lymphoblastique à la PHA chez ces malades, il fallait auparavant connaitre les taux normaux chez les enfants. Existe-t-il une différence avec ceux de l'adulte, ou encore aux divers âges de l'enfance ?

. Ce test fut pratiqué chez 34 enfants témoins répartis en classe d'âge variant entre 15 jours et 15 ans.

Il n'existe aucun rapport avec le taux de transformation et l'âge de l'enfant. Le lymphocyte du nourrisson et de l'enfant est capable de se transformer d'une manière identique à celui de l'adulte.

Cet examen effectué avec diverses dilutions de PHA 1/1, 1/10, 1/100, 1/1000, 1/100000 revèle la baisse du taux de transformation suivant une courbe très voisine de celle de l'adulte.

Cependant, il est à noter une dispersion relative des résultats, avec des écarts parfois importants ; mais ceci se voit également chez l'adulte.

	DILUTIONS de PHA				
	1/1	1/10	1/100	1/1000	1/10000
Adulte	88 (60-90)	72 (32-88)	9, 1 (2-30)	2,5 (3-10)	2, 6 (1-10)
Enfants	75	69	10	2, 34	1, 35

Ces différents résultats sont exprimés sur le diagramme n°

● Le développement de l'immunité cellulaire est de connaissance ainsi récente.

A la naissance, l'enfant possède un système cellulaire très élaboré. Il est capable d'acquérir l'hypersensibilité retardée au DNCB ou à la tuberculine, ce qui rend aussi possible la vaccination par le BCG à la naissance.

La compétence de lymphocytes fœtaux et du nouveau-né est prouvée par la réponse normale à la stimulation par la phytohémagglutinine (236, 255, 288).

La cinétique de cette transformation est la même que celle des cellules adultes.

Les cellules lymphoïdes fœtales sont capables de garder la mémoire de stimulations antigéniques spécifiques survenues in utéro (64). Nos résultats sont en accord avec ces différents auteurs.

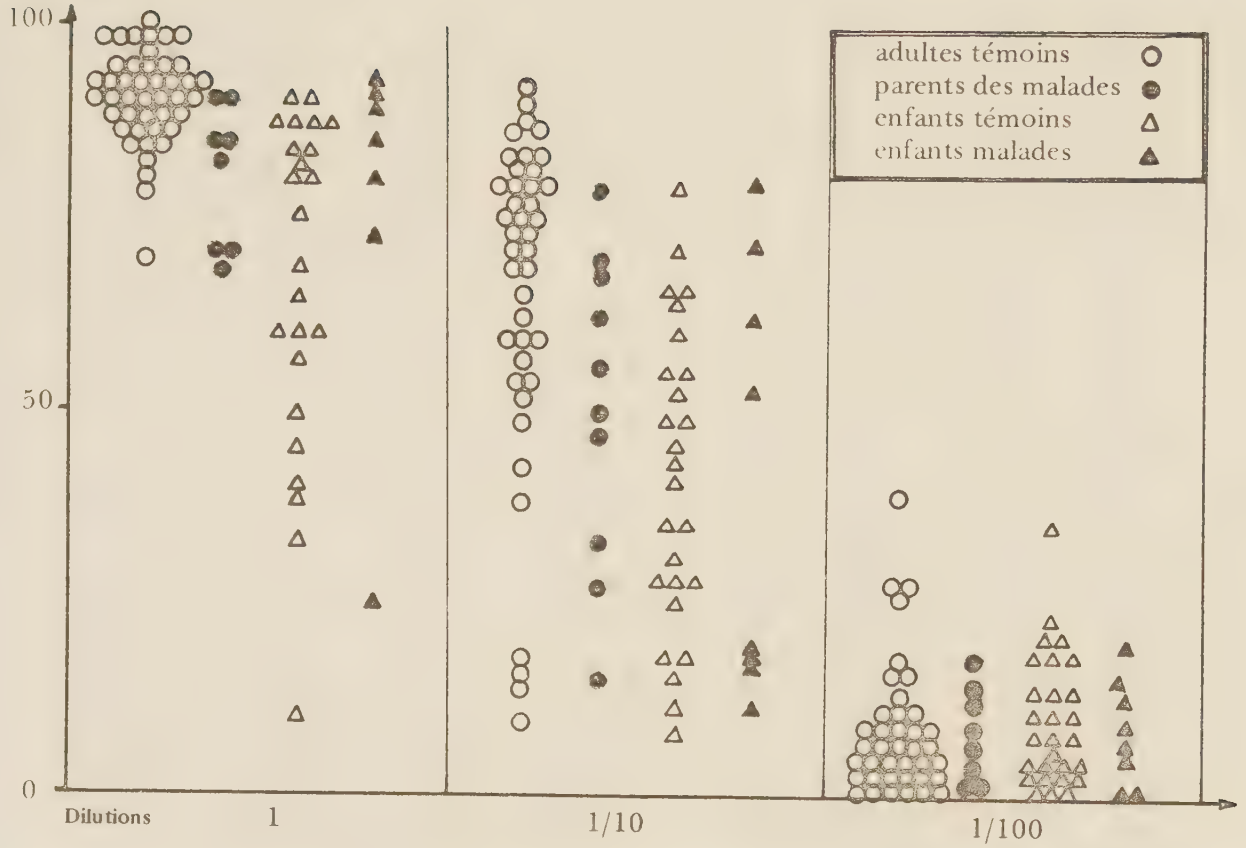
. Chez nos *sujets agammaglobulinémiques totaux ou partiels*

- A la dilution 1/1 : les résultats sont normaux se situant entre 70 et 90 % avec un taux plus bas dans l'observation n° V ;
- A la dilution 1/10 : il existe une très forte dispersion des résultats, mais qui se retrouvent dans les mêmes limites que les témoins ;
- A la dilution 1/100 : résultats compris entre 2 et 20 % ;
- A la dilution 1/1000 : résultats aux environ de 2 %.

Nous n'avons donc pas retrouvé d'anomalie de ce test chez nos malades.

. Chez *les membres des familles des malades*

Aucune anomalie ne peut être déterminée, à n'importe quelle dilution de PHA.



TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE A LA PHA

TABLEAU Nº 22

L'activité blastogénique et la synthèse DNA des lymphocytes agammaglobulinémiques suivant la stimulation PHA ont été l'objet de publications nombreuses et contradictoires:

. Torney, Cline et Fudenberg en 1967, Cline en 1965, trouvent une synthèse diminuée du RNA et DNA des lymphocytes des sujets agammaglobulinémiques, stimulés par le PHA. Ils retrouvent des déficits métaboliques du lymphocyte chez ces malades et leurs parents.

. Cependant, la plupart des chercheurs rapportent les lymphocytes périphériques obtenus de malade agammaglobulinémique incubés in vitro avec la PHA, montrent un degré de transformation blastique et de mitose comparable à la normale :

- Robbins
- Fudenberg et Hirschorn
- Bradley et Oppenheim (53)
- Ripps et Hirschorn.

Nos résultats sont donc identiques à ces auteurs.

Ceci suggère que la capacité d'exprimer l'immunité cellulaire (Cooper et Good) et de répondre à la PHA (Dukor et Dietrich) est en fonction des petits lymphocytes thymodépendants.

Nos résultats collaborent l'idée que les cellules thymodépendantes peuvent proliférer après l'administration d'un antigène et ne sont pas engagées dans la production d'anticorps ; la réponse normale à la PHA des lymphocytes de nos malades n'implique pas la présence d'une population de cellules capables de produire des anticorps.

Chilgren, Blaese, Daguillard (1969) retrouvent une absence de manifestation d'hypersensibilité retardée cutanée chez plusieurs malades dont les lymphocytes possèdent une réponse in vitro normale à la PHA. La capacité d'hypersensibilité retardée et la réactivité à la PHA peuvent dépendre de fonctions distinctes du lymphocyte. Les réponses différentes des cellules lymphoïdes aux agents mitogéniques variés contribueront probablement à une meilleure connaissance des fonctions du lymphocyte. Probablement cette disparité apparente des fonctions du lymphocyte reflète des différences dans les déficits du lymphocyte chez les sujets agammaglobulinémiques.

Il est vraisemblable que les variations des fonctions du lymphocyte seront retrouvées aussi complexes que les variations dans la synthèse des immunoglobulines observées dans les hypo ou les dysgammaglobulinémies.

Lieber, Hirschorn et Fudenberg (254) ajoutent un nouveau paramètre pour étudier les lymphocytes : la réponse dans des cultures de lymphocytes mélangés serait perturbée chez les sujets agammaglobulinémiques.

2. Test de transformation blastique à la tuberculine et Intradermoréaction à la tuberculine.

Chez tous nos malades

Le taux de transformation est retrouvé très bas pour toutes les dilutions. Les chiffres trouvés sont inférieurs ou très peu supérieurs du taux de transformation blastique spontanée. Il n'existe donc pas de transformation. Ceci est en accord avec le résultat négatif des intradermoréactions dans les observations I_A, I_B, III, IV, VI .

Cependant ceci n'est plus vrai pour l'observation II et V où les tests cutanés à la tuberculine sont positifs.

Chez les membres de leur famille

– Des résultats positifs sont observés pour les 2 tests à la tuberculine : in vitro et in vivo chez :

- la mère de Jacques et de Paul ;
- les parents des cas III et VI ;
- le père du cas n° IV ;

Les autres résultats étant négatifs ou douteux.

3. Intradermoréaction à la Candidine

Les malades ont presque tous un résultat positif (obs. I_B, III, IV, V, VI).

Tous les membres des familles sont sensibles à cet antigène sauf la mère du cas n° I.

4. Tous nos tests effectués au DNCB furent positifs.

Ceci traduit que ces personnes sont capables de se sensibiliser à ce produit, et ont une immunité cellulaire intacte. Nous ne l'avons pratiqué que sur 3 familles en raison des séquelles douloureuses à type de brûlure et dont l'évolution est très prolongée.

5. L'étude de la résistance lymphocytaire aux divers sérums hétérologues ou homologues ne nous a pas permis de trouver de différence avec celle utilisant des lymphocytes de 32 sujets témoins. Ceci aussi bien chez les malades que chez les parents. Les taux

exprimés des dilutions des sérums donnent des résultats parallèles chez les sujets agammaglobulinémiques et les témoins. Seul le cas n° V présente une résistance importante aux sérums homologues entre HLA : ceci étant en accord avec l'absence des antigènes HLA couramment rencontrés.

6. **Le nombre de rosettes** chez les sujets agammaglobulinémiques et les membres de leur famille est retrouvé à peu près identique à celui des sujets témoins.

Nous pouvons donc en conclure que le lymphocyte du malade agammaglobulinémique est aussi résistant que celui d'un sujet normal.

Ces divers résultats nous permettent d'affirmer une immunité cellulaire normale chez nos malades et leur famille.

7. **Les réactions enzymatiques**

Celles-ci pourraient être étudiées en un chapitre spécial, cependant nous les étudierons ici en raison des résultats obtenus pour les PAS lymphocytaires, venant renforcer l'idée de la transmission de la tare se fait par la mère d'une part.

COMMENTAIRE DES RÉACTIONS ENZYMATIQUES (tableau n° 23)

1) LES MYÉLOPÉROXYDASES

Elles sont normales dans les observations II, III, IV, V, VI chez les malades et les membres de leur famille.

Elles sont retrouvées abaissées chez plusieurs membre de la famille I. Les 2 malades Jacques et Paul ont des taux normaux, mais paraissent paradoxalement élevés et discordants avec les taux observés chez les parents et la sœur aînée. Car la transmission du taux de la myélopéroxydase est probablement liée à l'activité du gonosome : donc les taux chez les enfants doivent être normalement en rapport avec ceux qui ont été trouvés chez leurs parents. Cette constatation peut être faite également chez les autres membres de la famille étudiée.

Cette baisse des myélopéroxydases peut traduire une difficulté du processus oxydatif de la cellule, donc d'une diminution du métabolisme cellulaire. Les travaux récents semblent montrer que la fonction myélopéroxydasique est liée au chromosome X.

2) LE P.A.S.

Au niveau des *polynucléaires*, nous n'avons pas retrouvé une anomalie concernant de substrat.

Au niveau des *lymphocytes*, nous avons trouvé un déficit chez presque tous les enfants, chez toutes les mères sauf celles n° VI (celle du n° V ne fut pas explorée).

Ces déficits sont encore plus marqués chez nos jeunes malades si l'on se rappelle que le score des PAS est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte en raison de l'activité immunitaire.

Nous pouvons donc remarquer qu'il existe une baisse très importante du score chez tous les malades présentant un déficit important en immunoglobulines (obs. I, II, IV, VII) ainsi que chez plusieurs membres de leur famille en particulier la mère.

Dans les observations n^{os} V et VI, où le taux d'Ig G est élevé, le score des PAS lymphocytaires est normal : 13 et 25. Cependant un déficit est observé chez la mère du malade n° IV.

Le malade III, malgré un déficit important en immunoglobulines, les PAS sont normales, mais sont retrouvées abaissées chez la mère.

La coloration au PAS colorant les substrats polysaccharidiques permet de juger de l'importance des immunoglobulines intracellulaires fabriquées. En effet, elle colore alors la partie glucidique des immunoglobulines.

Il semble donc que cette coloration permette de juger des réserves et de la fabrication en immunoglobulines des lymphocytes.

Dans la majorité des cas, il existe un parallélisme entre la baisse du score des PAS et le déficit en immunoglobuline chez les malades.

Soulignons la fréquence de la baisse du score des PAS chez les mères de ces enfants, appuyant l'hypothèse de la transmission de la maladie par les femmes.

3) PAL

Elles sont retrouvées normales dans les observations II, III, VI, VII ;

Le malade n° V a un score élevé à 89.

Le père du n° IV a un score à la limite supérieure à 68.

Dans la famille I, le score est élevé chez la mère et Paul, mais abaissé chez le père et la sœur.

FAMILLES	ENZYMES LEUCOCYTAIRES				IMMUNITÉ LOCALE (salive)			
	Myélopéroxydase	P.A.S.		P.A.L.	Ig G		Ig A	
		PN	L		%	mg/l	%	mg/l
I								
Père	72	144	8	15	2, 2	240	1,5	30
Mère	63	155	8	102	0, 66	80	4,3	86
Monique	50	138	10	18	0, 48	120	5, 9	120
Jacques	167	137	9	46	0, 08	9, 6	<0, 05	< 1
Paul	184	120	7	119	0, 15	18	<0, 05	< 1
II								
Père	154	170	22	30	0, 13	15	1, 25	25
Mère	172	157	13	28	0, 53	60	2, 5	50
frère					0, 1	10	2	40
sœur					0, 45	54	3, 3	66
Michel	174	261	8	25	0, 1	12	<0, 05	< 1
III								
Père	179	161	19	32	0, 13	12	0, 9	18
Mère	172	120	10	56	0, 48	57	2, 4	50
Daniel	195	142	14	36	0, 14	16	0, 4	9
IV Père	198	178	13	68	0, 6	72	1, 75	35
Mère	180	193	7	54	0, 3	36	3	84
Marie G.	193	192	21	27	0, 09	11	1, 3	27
Pierre	192	160	7	56	0, 1	12	<0, 05	< 1
V								
Laurent	135	146	25	89	0, 27	32	<0, 05	< 1
VI								
Père	198	191	15	64	0, 5	60	1, 75	35
Mère	211	178	7	30	0, 3	36	2, 6	52
Enfant	193	130	13	37	0, 07	8, 4	<0, 05	< 1

TABLEAU 23

L'élévation ou la baisse très importante d'un enzyme est le témoin d'un déficit énergétique possible.

Cette hypothèse peut être soulevée pour la famille I : ces chiffres anormaux des PAL chez 4 membres de cette famille concordent avec la baisse des myélopéroxydases chez 3 d'entre eux.

Lors des déficits en immunoglobulines, nous pouvons supposer une atteinte pouvant se produire à 2 niveaux :

- soit non formation des diverses chaines ;
- soit constitution des chaines mais incapacité de la formation à cause d'un déficit énergétique, des structures secondaires et tertiaires.

Cet assemblage des chaines a besoin d'énergie qui est fournie par le substrat polysaccharidique qui se consomme, associé à un substrat phosphoré.

B - IMMUNITÉ LOCALE (tableau 23)

I - SALIVE

1. Étude des Ig A

a. Résultats

• Nous avons étudié la composition salivaire en Ig A et Ig G chez des témoins enfants et adultes. Il n'y a pas de différence significative en fonction de l'âge.

Nos taux moyens retrouvés sont les suivants : (les pourcentages étant donnés par rapport à un sérum humain normal)

Ig A : 1 à 5 % soit 20 à 100 mg/l
Ig G : 0, 3 à 3 % soit 36 à 360 mg/l.

• Chez nos malades, le taux d'Ig A est pratiquement nul, inférieur dans tous les cas à 1 mg/l sauf dans l'observation III où il est à 9 mg/l. Cette absence d'Ig A salivaire est parallèle à celle de l'Ig A sérique.

Sur 7 malades étudiés : 5 ont un déficit global des immunoglobulines, 2 un déficit sélectif en Ig A sérique.

• Nous n'avons pas retrouvé de déficit chez les membres de leur famille.

b. Commentaires

Cette absence d'Ig A salivaire, lors de déficit en Ig A sérique est en accord avec les travaux de Goldberg (175), de South (365), de Brandtzaeg (61, 62), de Tomasi (383, 386, 387, 388), d'Ortolani (297).

Ces auteurs démontrent d'autre part, que chez de tels malades agammaglobulinémiques, la salive contient la "pièce sécrétoire" isolée et libre. En effet, normalement, elle va se lier avec l'Ig A sécrétoire ;

Chez le sujet agammaglobulinémique, l'absence de formation du dimère Ig A, entraine l'impossibilité de former les complexes avec la pièce sécrétoire. Celle-ci se trouve donc libre, en excès, et détectable (62, 382).

Ce déficit en Ig A salivaire est responsable des infections à répétition dans la sphère ORL : rhinopharyngites, angines..., ainsi que très souvent bronchopneumopathies.

a. Goldberg (175) signale qu'il n'existe pas de corrélation étroite entre la sévérité de ces infections pulmonaires et la présence à des taux bas ou nuls d'Ig A salivaire chez les sujets agammaglobulinémiques.

Dans le cas où les infections sont très fréquentes, alors que le déficit quantitatif en Ig A salivaire est peu important, il émet l'hypothèse d'un déficit qualitatif. Ceci avait été suggéré par Chilgren (84) dans les Candidoses cutanéomuqueuses.

b. South (364) au contraire montre une corrélation entre le taux d'Ig A salivaire et les infections sino pulmonaires.

c. Nos résultats semblent confirmer ceux de South en indiquant un certain parallélisme. Remarquons que l'observation n° III est la seule parmi nos malades à présenter un taux d'Ig A, très légèrement inférieur à la normale. Cela correspond à l'absence clinique d'angines.

. Soulignons la dissociation entre ce résultat salivaire et l'examen du liquide bronchique qui révèle l'absence complète d'Ig A. Cette déficience complète se traduisant par des infections pulmonaires ayant entrainé des dilatations de bronche.

Donc l'étude de l'Ig A salivaire nous parait donner un reflet des défenses de la cavité buccale, assez précis ; l'extrapolation pour la défense de l'arbre bronchique peut se faire le plus souvent, mais n'est pas toujours très précis : certaines dissociations dans l'immunité locale pouvant se voir (observation n° IV).

2. **Le déficit en Ig G** est beaucoup plus difficile à apprécier. Il est beaucoup moins net que pour l'Ig A.

- Taux variant chez nos malades de 8 à 18 mg/l (moyenne des témoins 60 mg/l).
- Cette diminution moins importante est peut être en rapport avec l'administration de gammaglobulines (contenant surtout des Ig G) ; ces Ig G sont transmises dans la cavité buccale par un transfert extraglandulaire, et peuvent exercer des fonctions anticorps.

3. **L'étude immunoélectrophorétique** montre l'apparition ou l'augmentation d'un trait Ig M chez nos malades présentant un déficit isolé en Ig A salivaire (obs. V et VI). Il s'agit d'une augmentation de transfert d'Ig M dans les sécrétions.

Ceci avait été retrouvé par Claman (88, 89), par Stobo et Tomasi et par Brandtzaeg (68), par Thompson (382).

Les activités AC normalement portées par l'Ig A sécrétoire peuvent être remplacées par la sécrétion d'Ig M chez de tels malades. Ceci a été prouvé par la découverte d'une activité isohémagglutinine (Tomasi). Il reste cependant à déterminer si l'Ig M peut être considérée comme un AC effectivement compensateur dans les sécrétions déficientes en Ig A.

4. **Ammans (17)** précise très récemment que le déficit en Ig A est très souvent lié à un déficit en Ig E. Cette association d'une baisse d'Ig A et d'Ig E est particulièrement prédisposante aux infections. Dans nos observations, nous n'avons pas dosé l'Ig E.

5. **L'exploration de l'immunité cellulaire locale** n'a pas été pratiquée chez nos malades.

Généralement, les sujets agammaglobulinémiques possèdent des mécanismes de l'immunité cellulaire intacts. Celle-ci est très importante pour la défense contre les infections virales et bactériennes.

Brandtzaeg note que chez de tels malades, l'infiltration plasmocytaire courante lors de gingivite est "remplacée" par une accumulation de lymphocytes. Il est possible que cette déficience des AC est compensée par l'immunité cellulaire qui essaie de contrôler certaines maladies.

II - LIQUIDE BRONCHIQUE

L'Immunoélectrophorèse et le dosage des immunoglobulines des sécrétions bronchiques ont été effectuées chez 2 malades (obs. III et V). Dans ces 2 cas, nous retrouvons une *absence complète d'Ig A*.

. Dans l'observation n° III, ceci correspond à une atteinte sévère clinique du point de vue pulmonaire ayant entrainé une dilatation des bronches.

. L'observation n° IV ayant un déficit sélectif en Ig A, ne présente pas des infections pulmonaires très importantes.

III - LIQUIDE GASTRIQUE - LIQUIDE DUODENAL

Nous avons également pratiqué l'étude des immunoglobulines dans ces sécrétions chez les 2 malades précédemment cités. Le déficit en Ig A est également observé dans l'observation n° III et V. Il correspond également à la survenue relativement fréquente de diarrhées.

C - AUTRES EXAMENS

CARYOTYPES

Tous nos malades ont des caryotypes morphologiquement et numériquement normaux. Dans une famille, nous avons noté la présence chez le père et deux de ses fils, de volumineux satellites sur un élément du groupe D et sur un élément du groupe G. L'étude de notre lot témoin nous a permis de constater l'existence chez l'un d'eux d'une constriction importante siégeant sur les bras supérieurs d'un chromosome du groupe F.

Nous n'avons pas retrouvé les anomalies chromosomiques décrites par Feingold et Finley dans les déficits en Ig A :

- délétion partielle du chromosome 18 (143, 144, 146)
- ring chromosome 18.

ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

La recherche de ces anticorps fut dans tous nos cas négative, aussi bien chez nos malades que chez les membres de la famille et chez des enfants témoins.

D - IMMUNOGLOBULINES

I. Tous nos malades présentent un tableau clinique d'infections à répétition correspondant à des déficits profonds en immunoglobulines. Ils sont tous exclusivement de sexe masculin. L'importance et la gravité, la répétition de ces infections sont parallèles à l'importance du déficit en immunoglobulines. Nos cas les plus sévères sont ceux qui présentent des déficits globaux et importants :

a. Déficits profonds

– Cas n° I_A et I_B ont eu cliniquement de multiples infections avec des complications : diarrhée chronique, polyarthrite chronique évolutive.

– Cas II et III, VI ont également un tableau clinique sévère avec, par exemple, apparition de dilatations de bronches.

b. Déficits globaux mais moins profonds : obs. III. Il a présenté pendant 2 ans des infections très fréquentes, mais aucun phénomène pathologique grave n'est survenu depuis un an malgré l'arrêt de toute thérapeutique substitutive par les gammaglobulines.

c. Déficits partiels d'une seule classe d'immunoglobuline

Nous avons découvert à l'occasion d'épisodes infectieux semblant banaux 2 malades présentant un déficit isolé et total en Ig A. La relative bénignité de ce déficit a déjà été bien décrit par plusieurs auteurs. Ceci a déjà été cité lors de l'étude des dysgammaglobulinémies type IV.

II. Rapports entre les diverses classes d'immunoglobulines

a. Dans la plupart de nos observations, il y a un déficit global et profond des 3 types d'immunoglobulines, du moins à plusieurs moments de l'évolution de ces malades. Les taux doivent évidemment être interprétés en fonction de l'âge de l'enfant : en effet pendant les premiers mois, il est très difficile de parler d'agammaglobulinémie. C'est pour ces raisons, que nous avons déterminé le taux des immunoglobulines chez des enfants témoins répartis en différentes classes d'âge. Nous avons pu ainsi dresser une courbe moyenne pour chaque type d'immunoglobuline, et repérer la position de nos malades sur ces graphiques (24, 25, 26)

• Dans les obs. I_A, I_B: II: III et VII, le déficit est extrême et total pour l'Ig A : ceci est vrai tout au long de leur évolution : il n'y a eu aucune synthèse, infime soit-elle : Ig A inférieur à 0, 5 %.

ÉVOLUTION DU TAUX DES Ig G EN FONCTION DE L'AGE

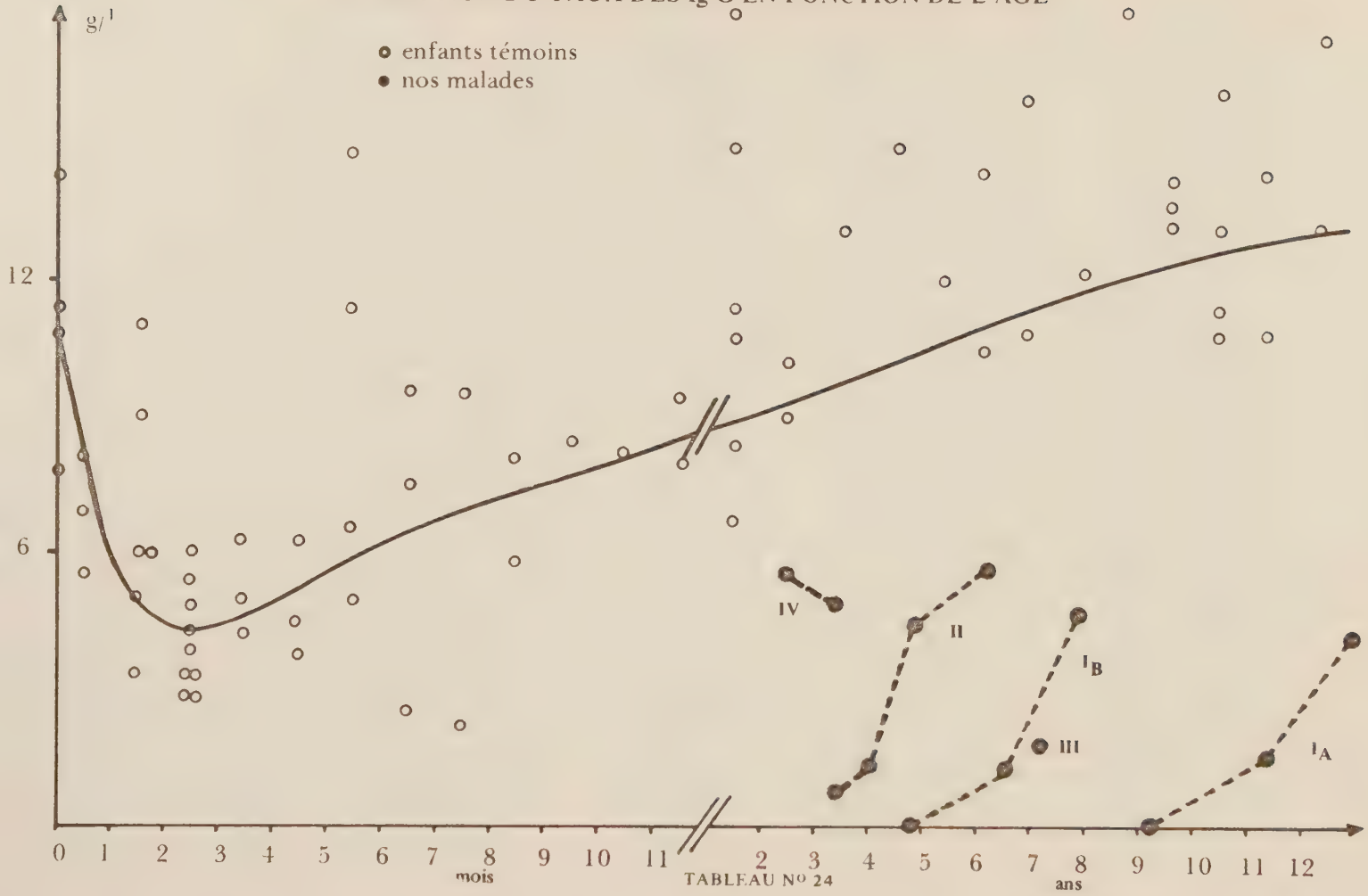


TABLEAU Nº 24

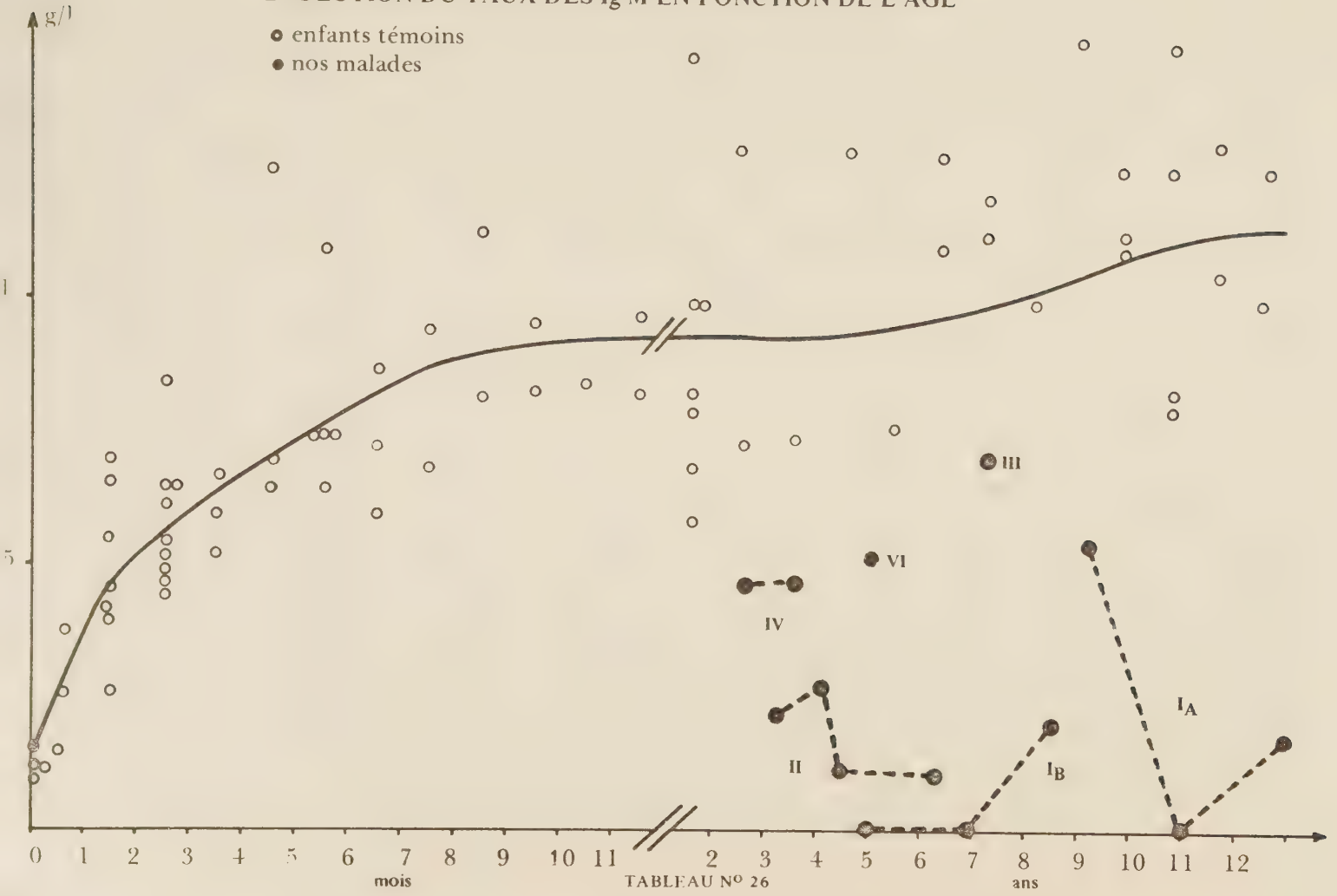


TABLEAU Nº 26

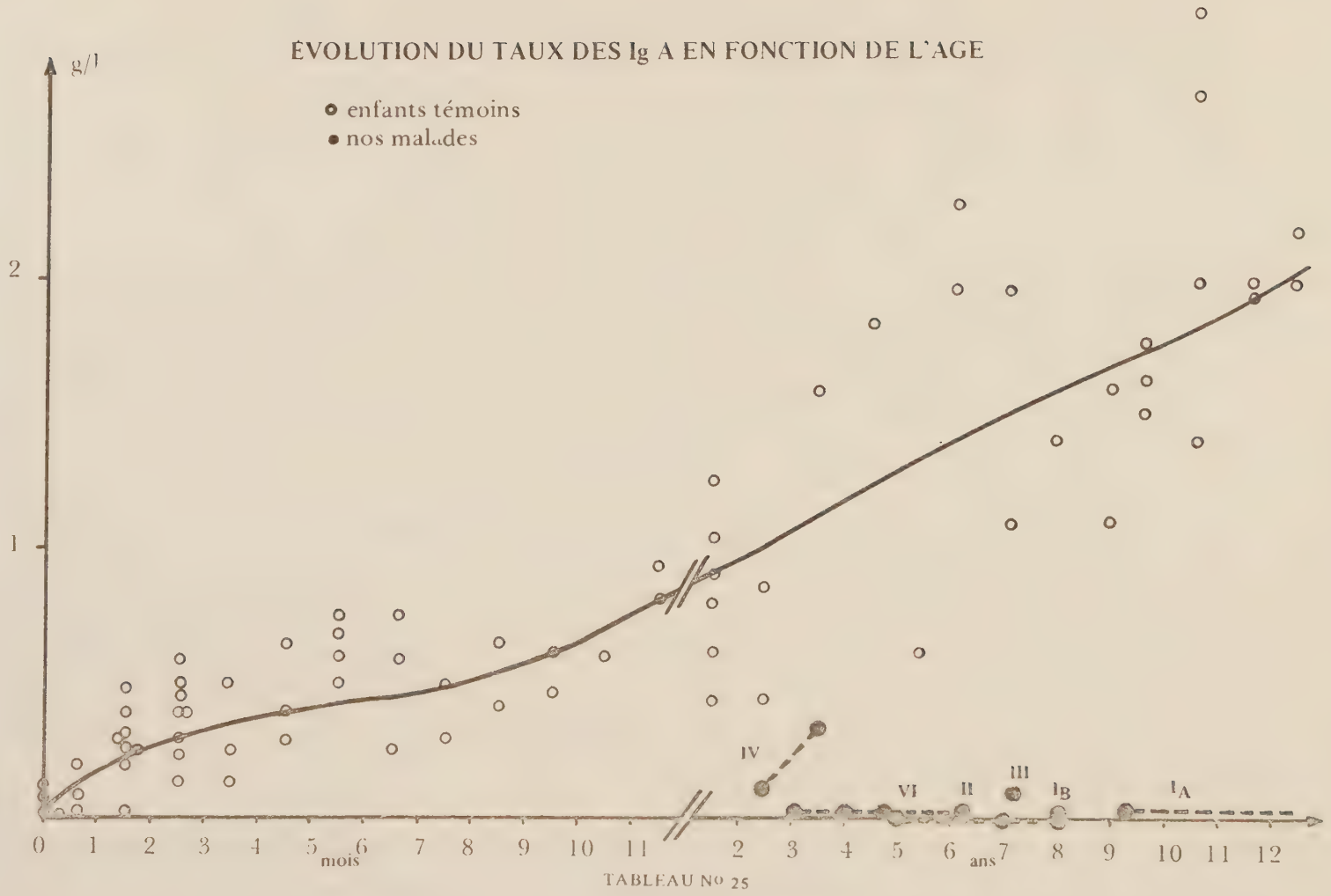


TABLEAU No 25

• L'immunoglobuline Ig M semble, par contre, très légèrement augmentée avec l'âge de ces enfants malades. Le déficit est moins profond. Il existe une légère synthèse.

Ainsi, cas n°III : Ig M : 65 %

II : Ig M : 14 % avec un maximum à 45 % à l'âge de 4 ans.

I_A et I_B aux environsde 30 %.

• L'Ig G est également très abaissée : là aussi une très légère synthèse a pu être notée dans plusieurs cas.

- I_A 1 % à 10 ans, 38 % à 14 ans
- I_B 2 % à 5 ans, 38 % à 8 ans
- II : élévation de 8, 5 % à l'âge de 3 1/2 ans à 47 % à 7 ans.

Les taux d'Ig M et d'Ig G sont donc très abaissés, mais pas nuls. Les premiers taux retrouvés chez ces enfants associés avec les autres investigations et contexte clinique permettent de parler d'agammaglobulinémie.

Les Ig M retrouvées semblent bien liées à une synthèse propre de ces malades, car les injections thérapeutiques contiennent relativement peu de gammaglobulines.

Cette légère élévation du taux des I g G et Ig M au cours de l'évolution s'accompagne d'une amélioration clinique (cas I_A, I_B, II).

Dans l'observation n° III, la persistance très basse des Ig G à 16 % semble en partie balancée par un taux d'Ig M moyen à 65 %. Les Ig M essayant de combler le déficit des autres immunoglobulines. Nous pourrions d'ailleurs discuter pour savoir si ce malade III est une véritable maladie de Bruton avec début de synthèse d'Ig M ou une dysgammaglobulinémie type II.

b. Déficit global mais moins profond (obs. IV)

Synthèse équivalente des 3 types d'immunglobulines avec un déficit d'environ 50 % par rapport à un enfant témoin de même âge.

c. Déficits isolés en Ig A :

Dans ces 2 observations V, VI, nous avons noté l'élévation très importante des Ig G aux environs de 200 %. Aucun déficit en anticorps n'a été retrouvé. Il existe un déficit important de l'immunité locale étant en rapport avec le déficit en IgA

Nous pouvons nous expliquer l'élévation des Ig G comme un effet compensateur du déficit en Ig A : ceci par un mécanisme de balance, de régulation ; la baisse d'un type d'immunoglobuline pouvant entrainer par un phénomène régulateur une élévation d'un autre type d'Ig pour assurer une certaine homeostasie nécessaire à l'organisme pour se défendre contre les infections.

Ceci a déjà été signalé par Hobbs (215). L'antigénicité des facteurs Gm s'est révélée normale (obs. VI) ou même élevée dans l'observation V, correspondant à l'élévation des Ig G.

En fait ces déficits paraissent isolés lorsqu'on compare les taux des classes entre elles, mais une étude approfondie des sous-classes, montre qu'il peut exister, associé à un déficit en Ig A, un déficit localisé à l'une des sous-classes des Ig G. Celui-ci est masqué par l'augmentation des autres sous-classes. C'est le cas de l'observation VI où il existe une baisse des chaines gamma-3 : l'évaluation de l'antigénicité des facteurs Gm à peine abaissés ne correspond pas à la forte diminution que montre le dosage de gamma-3 par inhibition.

III. Étude des chaines des immunoglobulines

Suivant en cela la majorité des auteurs, nous avons exposé jusqu'ici les résultats correspondant aux dosages des différentes immunoglobulines. Mais il nous a paru tout aussi important d'étudier la répartition chez nos malades des chaines constitutives de ces immunoglobulines.

• Nous décrirons très brièvement les résultats obtenus sur les chaines légères, qui, étant communes aux diverses immunoglobulines ne nous permettent pas de pousser très loin l'analyse précise des troubles de la biosynthèse des immunoglobulines de nos malades.

• Par contre, nous détaillerons les résultats fournis par l'étude des chaines lourdes des Ig G, ce qui nous a permis de localiser chez eux, de façon plus précise le siège ou la nature du déficit présenté.

a) Chaines légères (Tableaux nos 5, 10, 14, 17, 20)

Le titrage des 2 sortes de chaines légères Kappa et Lambda a été effectué chez tous nos malades et les membres de leur famille en les dosant par rapport à un sérum témoin normal.

Chez nos malades, la baisse des 2 types de chaine Kappa et Lambda est parallèle. Il n'existe pas de différence significative entre les pourcentages des chaines Kappa et Lambda pour chaque malade.

- La diminution des 2 types de chaine est surtout très importante dans l'observation no III (12 %)
- Moyenne dans les observations I_a et I_b (43 %)
  II (54 %)
  IV (60 %)

- Au contraire, l'observation V présente une augmentation, l'observation VI a un taux normal.

Ceci s'explique car les 2 dernières observations ont un déficit total en Ig A, compensé par une très forte élévation des Ig G.

Nous n'avons pas constaté d'anomalies dans les rapports de ces 2 chaines, nous n'avons pas ainsi retrouvé ce que Séligman (349) avait découvert : une prédominance des immunoglobulines sérique de type L dans certaines agammaglobulinémies primitives.

b) Chaines lourdes des Ig G

Leur étude a été abordée par 2 voies :

- par celle des marqueurs isotypiques
- par celle des marqueurs allotypiques.

Nous allons envisager séparément les deux, puis nous essaierons d'en tirer un enseignement grâce à la comparaison de ces 2 voies d'abord.

1. Étude des sous classes γG_1, γG_2, γG_3, γG_4 de nos maladies grâce à l'emploi de sérum *antiisotype.*

L'étude quantitative des sous-classes figure au tableau no 27

Sous ce rapport, nos malades peuvent être divisés en 3 groupes :

1. Les agammaglobulinémies proprement dites (obs. I_A, I_B, II, III)

Chez nos malades, nous trouvons un déficit portant sur les 4 sous classes les atteignant chacune de façon stéréotypée à l'intérieur de notre groupe.

a) Les γG_1 qui représentent habituellement la population la plus importante (74 %) sont très abaissées puisqu'elles ne représentent plus chez eux que 5 à 10 % de la normale. Ceci pourrait rendre compte de la faible antigénicité des facteurs Gm dont nous envisagerons l'étude plus loin. Il faut en effet noter la bonne concordance entre les dosages des facteurs Gm portés par les gamma 1 et le dosage de ces chaines par immunodiffusion.

b) Les γG_2 qui représentent par ordre d'importance la deuxième population des Ig G (12 à 13 %) sont abaissées de façon pratiquement identique chez tous nos malades et correspondent à 20 % de la normale environ. N'ayant pu déterminer le facteur Gm (8) en raison de la nature du réactif anti Gm Ragg, qui pourrait éventuellement servir de marqueur de ces chaines, nous ne pouvons faire les comparaisons comme plus haut.

c) La quantité de γG_3 chez nos malades, trop faible pour être dosée par immunodiffusion, seule la méthode d'inhibition de l'hémagglutination permet d'apprécier leur taux qui est compris entre 0, 1 et 0, 05 %. A ce taux si les chaines gamma 3 portaient l'un des marqueurs génétiques qu'elles comportent habituellement, c'est-à-dire soit Gm (5), soit Gm (21), on devrait pouvoir néanmoins les doser.

- Dans l'observation III, on met en évidence le facteur Gm (21) certes abaissé alors que les autres facteurs Gm (5, 10, 11, 14, 25), marqueurs de l'autre chaine sont absents.

Cela montre que le peu de chaines gamma G3 synthétisées est celui qui est sous la dépendance du chromosome 1, 17, 21.

- Dans l'observation II, par contre, les marqueurs Gm dépistés en dose infime sont ceux portés pour les chaines gamma G_3 dépendantes du chromosome 3, 5. Les chaines gamma G_1 étant celles qui dépendent du chromosome 1, 2, 17, 21.

- Chez les 2 frères, Jacques et Paul (I_A et I_B), on ne décèle aucun des antigènes Gm marqueurs des chaines gamma 3. Or, si le peu de chaines gamma 3 qu'ils synthétisent portaient les facteurs Gm (10) et Gm (5), ils seraient mis en évidence, compte tenu de la sensibilité du système révélateur utilisé.

Or ce n'est pas le cas, ce qui semble mettre en lumière une absence de fonctionnement du chromosome correspondant.

La sensibilité de notre méthode ne nous permet pas de savoir si l'absence d'inhibition de l'hémagglutination du sérum anti Gm (21) par le sérum de nos 2 malades correspond effectivement à une absence réelle du facteur Gm (21),

sur le peu de chaines gamma G_3 synthétisées.

- Pour cette dernière famille, il est intéressant de noter qu'entre 1968 et 1971, le taux de gamma G_1, bien que demeurant très inférieur à la normale, a doublé.

Nous verrons qu'il en est de même pour l' antigénicité du facteur Gm (21) correspondant.

d) Le taux des γG_4 est chez tous ces malades nuls.

2. Hypogammaglobulinémie profonde

. 1 malade entre dans ce cas.

a) Par la méthode d'immunodiffusion, son taux de gamma G_1 est égal à la moitié de la normale. L'étude des facteurs Gm, nous le verrons, montre que le déficit porte principalement sur les chaines gamma G_1 synthétisées sous la dépendance du chromosome 3, 5.

b) Ici aussi, le taux de gamma G_2 est de l'ordre de 20 % comme dans le groupe précédent.

c) Quant aux chaines gamma G_3, leur taux est de 42 % de la normale, par la technique d'immunodiffusion, et bien inférieur par la technique d'inhibition de l'hémagglutination. Là encore, l'étude des facteurs Gm nous apprendra que seules sont très diminuées les chaines synthétisées sous la dépendance du chromosome 3, 5.

d) Les gamma G_4 : chez ces malades le taux de gamma G_4 est de 50 % par la méthode d'immunodiffusion.

. La sœur de ce malade, par contre, qui, âgée de 18 ans possède :

- le même taux de gamma G_1 que son frère ;
- un taux de gamma-G_2 un peu plus élevé ;
- et surtout un peu plus de gamma-G_3 par la méthode d'immunodiffusion et 3 à 4 fois plus par la méthode d'inhibition de l'hémagglutination.

. Malgré une baisse de gamma-G_4, elle ne présente aucun trouble pathologique apparent. Ceci nous paraît particulièrement mettre en évidence le role physiologique du gamma-G_3.

3. Les agammaglobulinémies A

2 malades entrent dans ce cadre :

- l'un Laurent (obs. V) présente une élévation de ses Ig G que nous retrouvons lors de l'étude des facteurs génétiques ;
- alors que Jean-Paul (obs. VI) présente un tableau biologique beaucoup plus complexe.

Comme Laurent, il a une élévation globale des Ig G mais celle-ci porte surtout sur les gamma-G_4 et les gamma-G_2, alors que les gamma-G_1 sont pratiquement normales pour un enfant de cet âge.

- les gamma-G_3 par contre correspondent environ à 64 % de la normale.
- Il est intéressant de constater que le père de ce dernier malade possède lui aussi une quantité anormalement basse des gamma-G_3.

*
* *

L'étude des sous-classes des Ig G nous permet de faire un certain nombre de constatations.

1. Elle met en lumière semble-t-il le rôle physiologique des gamma-G_3 puisque celles-ci sont pratiquement nulles chez tous ceux de nos malades qui présentent des signes cliniques les plus graves.

2. La baisse des γG_4 ne permet pas d'entrainer des troubles pathologiques dans tous les cas (sœur du n° IV)

3. Même au cours des hyper Ig G globales, on peut déceler une diminution élective portant sur une sous-classe puisque l'un de nos malades (VI) présente une baisse très nette des gamma-G_3 ; ce qui souligne l'intérêt de ces études, même si l'ensemble des Ig G parait normal au dosage immunologique et à plus forte raison électrophorétique.

Rappelons d'ailleurs à ce sujet que ce dernier ne permet pas de mettre bien souvent en évidence les agammaglobulinémies A.

	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4
Van... Paul 1971	8 %	27 %	< 4 %	< 4 %
Van... Paul 1968	4 %	20 %	< 4 %	< 4 %
Van... Jacques 1971	7 %	25 %	< 4 %	< 4 %
Van... Jacques 1968	5 %	~ 20 %	< 4 %	< 4 %
Pey... Michel	8 %	~ 20 %	< 4 %	< 4 %
Tou. Daniel	6 %	~ 20 %	< 4 %	< 4 %
Bar... Pierre	50 %	~ 20 %	42 %	50 %
Bar... Marie-G.	64 %	~ 25 %	50 %	65 %
Bus.. Laurent	140 %	100 %	145 %	120 %
Cou... Paul	100 %	100 %	64 %	110 %

DOSAGE DES SOUS-CLASSES DES Ig G PAR IMMUNO-DIFFUSION

TABLEAU N° 27

2. Étude allotypique

Les allotypes sont des structures antigéniques sous contrôle génétique c'est-à-dire transmis héréditairement comme un caractère mendélien. Trois systèmes d'allotypes sont actuellement reconnus : système Gm, Inv, Is f.

Nous avons déjà vu que les facteurs Gm étaient localisés sur les gamma-1. gamma-2, gamma-3, gamma-4. Seule γ_4 ne porte actuellement aucun marqueur allotypique connu. Il n'est donc pas étonnant que divers auteurs emploient l'etude de l'antigénicité Gm pour apprécier le taux des différentes sousclasses de gamma-G : en effet, les allotypes du fait de leurs relations très précises avec les différentes classes isotypiques des Ig G ont été considérés comme des marqueurs naturels.

En effet, le pouvoir inhibiteur d'un sérum normal est à peu près comparable d'un individu à l'autre ; en particulier en fonction du phénotype.

On sait en effet, que les gènes du système Gm interviennent dans la synthèse des Ig et que chez les sujets hétérozygotes vis-à-vis d'un facteur Gm donné, on trouve 2 types de chaines polypeptidiques de la même sous-classe : l'un portant le facteur, l'autre ne le portant pas.

En d'autres termes, dans la cellule productrice d'anticorps d'Ig un seul des 2 chromosomes homologues intéresse la biosynthèse des chaines lourdes. Ce phénomène peut s'expliquer par l'Haploïdie fonctionnelle (322, 323, 324, 328). La cellule biologiquement diploïde (possédant 2 types de chromosomes) se comporte fonctionnellement comme un élément haploïde. Cette haploïdie ou "exclusion allélique" des auteurs anglosaxons pourrait s'expliquer par une répression d'un des chromosomes.

Le chromosome 1, 17, 21 par exemple, possède les gènes $^{1, 17, 21}$ et induit la synthèse des 3 facteurs Gm (1, 17, 21). Il participe donc à la synthèse des chaines gamma 1 et gamma 3.

Étude des chromosomes et de leur produit de synthèse :

Chromosome	Allotypes portés par les sous-classes correspondantes			
	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4
1, -2, 17, 21	1, 17	–	21	–
1, 2, 17, 21	1, 2, 17	–	21	–
3, 5, 10, 11, 14, 25	3	–	5, 10, 11, 14, 25	–

Exemple :

1. un sujet hétérozygote $^{1,\ 17,\ 21}/_{3,\ 5}$ aura 4 sortes de chaines :

gamma G_1 : l'une portant Gm (1, 17)
l'autre portant Gm (3)

gamma G_3 : l'une : Gm (21)
l'autre : Gm (5)

2. un sujet homozygote $^{3,\ 5}/_{3,\ 5}$ aura 2 sortes de chaines

une gamma G_1 : portant Gm (3)
une gamma G_3 : portant Gm (5).

L'étude des facteurs Gm représente donc un moyen très précieux de l'exploration de la biosynthèse des immunoglobulines chez les sujets normaux et encore plus chez les sujets présentant un trouble de cette synthèse.

Après bien d'autres auteurs (322, 323, 324, 328), nous avons constaté chez nos malades des pouvoirs inhibiteurs anormaux. S'agissant d'une diminution de ce pouvoir inhibiteur, il serait tentant de l'expliquer simplement par une diminution quantitative banale des chaines des immunoglobulines supportant ces facteurs. En fait, nous verrons que certaines de nos observations permettent de localiser un déficit beaucoup plus complexe qui se situe, non pas au niveau de la chaine, mais bien plus haut dans le processus de synthèse et vraisemblablement au niveau chromosomique.

- Schématiquement, nous pouvons observer plusieurs cas .

Pour apprécier nos résultats, nous avons utilisé 2 représentations graphiques différentes :

1. La première (tableaux nos 28, 30, 32, 34, 36)

Nous avons représenté le pouvoir inhibiteur des différents facteurs Gm des malades et des membres de leur famille en choisissant de façon arbitraire un pourcentage de la normale.

Cette dernière est déterminée à partir de l'inhibition réalisée sur les mêmes systèmes immunologiques le même jour par des sérums de sujets normaux du même phénotype. Cette façon de s'exprimer n'est pas exacte, nous le savons, elle minimise les déficits réels. Elle n'a donc qu'une valeur comparative générale, mais elle permet de faire ressortir la situation des facteurs étudiés

soit sur les chaines γ_3, soit sur les chaines γ_1 et d'autre part de montrer le rapport de chacun de ces antigènes avec la région chromosomique sous la dépendance où il se trouve.

2. La deuxième (tableaux nos 29, 31, 33, 35, 37)

Représente les résultats obtenus par malade mais exprimés de fa çon quantitative stricte, les dosages immunologiques étant réalisés à partir de courbe étalon, e.. ce qui concerne les divers facteurs Gm et les chaines γ_1 et γ_3, et par la méthode de Mancini, les Ig G, Ig A et Ig M.

Les chiffres absolus sont ensuite transformeren pourcentage de la normale sur 2 échelles juxtaposées :

-l'une en fonction de chiffres observés chez les adultes témoins

-l'autre en fonction des chiffres obtenus chez les enfants témoins du même âge.

*
* *

1er cas : L'étude isotypique et allotypique donne des résultats cohérents :

Dans l'observation II, il existe

a) un déficit total en γG_3

b) un déficit simultané de tous les antigènes portés par les γG_3, c'est-à-dire Gm (21) dépendant d'un chromosome, Gm (5, 10, 11, 14, 25) dépendant du chromosome homologue.

. Cependant, une étude plus attentive permet de découvrir que l'un des antigènes Gm : le facteur Gm (3), porté par les chaines γG_1 est également représenté en très faible quantité.

Or sa biosynthèse dépend, elle aussi, du chromosome $Gm^{3,5}$ alors que les 3 autres marqueurs des γ_1, dépendant de l'autre chromosome $Gm^{1,2,17,21}$, sont bien moins abaissés.

*
* *

2ème cas : Il existe une diminution de certains facteurs non supportés par les mêmes chaines, les autres facteurs étant par ailleurs à peu près normaux.

— C'est le cas de l'observation no IV :

- Les facteurs Gm (1, 17, 21) sont médiocrement diminués et de façon comparable bien que portés par des chaines différentes ;
- Les facteurs Gm (3, 5, 10, 11, 14, 25) sont très diminués, et là encore de façon comparable bien qu'ils soient portés par des chaines différentes.
- Mais fait remarquable, les facteurs normaux Gm (1, 17, 21) sont synthétisés sous la dépendance d'un même chromosome, alors que les facteurs abaissés Gm (3, 5, 10, 11, 14, 25) sont sous celle du chromosome homologue.

Dans cette observation, le propositus possède :

- le chromosome $Gm^{1,17,21}$ hérité de son père (son père le possédant, étant $Gm^{1,17,21}/Gm^{3,5}$; sa mère ne le possédant pas étant $Gm^{3,5}/Gm\ \underline{3,5}$).

Il existe donc une altération du chromosome $Gm^{3, 5}$ chez les 2 enfants, prédominant et s'extériorisant chez Pierre : ce chromosome pathologique est transmis par la mère.

* * *

3ème cas : on retrouve chez les malades des facteurs ne paraissant pas devoir être synthétisés, compte tenu des génotypes de ces enfants. C'est ce que nous observons dans la famille I où les 2 enfants malades, Jacques et Paul, présentent tous deux des facteurs Gm qui ne sont pas retrouvés chez les parents, et qui n'ont pas pu être transmis selon les lois mendéliennes.

a) Constatations

● *Paul possède les* Gm (1, 2, 17) : ceci a été vérifié lors des prélèvements effectués en 1968 et 1971.

- les facteurs n'existent pas chez les parents, ni chez la sœur. Il ne devrait donc pas posséder ces facteurs d'après les conceptions actuelles de la transmission génétique des facteurs Gm, qui sont, on le sait de façon certaine, établies aussi bien par des études de population que par des études familiales.

- Il existe une augmentation très nette de l'antigénicité de ces facteurs entre 1968 et 1971. Celle-ci correspond :
  - d'une part à une amélioration clinique
  - d'autre part à une élévation du dosage des immunoglobulines.

. Les facteurs Gm (3, 5) sont par contre absents aux prélèvements effectués en 1968 et 1971. Or ils devraient être présents, car les 2 parents sont probablement homozygotes $Gm^{3, 5}$/ $Gm^{3, 5}$ puisque leur phénotype est Gm (-1, -2, 3, 5, -17, -21).

● *Jacques* présente le même phénomène que son frère Paul.

a - présence des facteurs Gm (1, 2, 17), non constatés chez les 2 parents et la sœur

- absence des facteurs Gm (3, 5, 10, 11, 14, 25) constatés chez les parents et la sœur.

b - augmentation de l'antigénicite des facteurs Gm (1, 2, 17) pendant les années 1968-1971 correspondant à une amelioration clinique et à une augmentation des Ig.

Il faut noter que le facteur Gm (21) ne s'exprime pas chez ces malades alors qu'il accompagne habituellement les facteurs Gm (1, 2, 17) ; mais il faut remarquer qu'il ne se situe pas, comme eux sur la chaine γG_1 mais sur la chaine γG_3. O. chez ces 2 malades, les dosages des γG_3 montrent que ces chaines sont bien au-dessous de 1 %

de la normale. L'absence de synthèse du facteur Gm (21) pourrait être due, non pas à une absence d'activité génétique, mais à une absence du support protidique permettant au gène de s'exprimer.

b) Commentaires

– Devant cette anomalie, exceptionnelle sans doute, puisque non décrite à ce jour, plusieurs questions peuvent se poser.

1. Ne s'agit-il pas d'une erreur technique ?

Telle qu'étiquettage, inversion de sérum. Nous apportons une réponse négative car :

- tous les prélèvements et tous les examens furent effectués avec minutie ;
- les examens effectués en 1968 et 1971 ont donné des résultats non seulement comparables, mais encore ont permis d'observer une évolution parallèle de l'augmentation de synthèse de ces facteurs.
- la réaction pour doser l'antigénicité est pratiquée dans d'excellentes conditions, avec en parallèle des témoins positifs et négatifs ;
- les facteurs Gm, retrouvés aux mêmes taux sont portés par la même chaine polypeptidique (γ 1) et sont synthétisés habituellement sous le contrôle d'une même région chromosomique. Leur évolution parallèle constitue un très bon contrôle mutuel.

2. Le génotype que nous avons attribué aux enfants est-il bien leur génotype réel ? les 2 enfants n'ont pu hériter de leurs parents que les chromosomes $Gm^{3, 5}$ (les 2 parents étant probablement homozygotes $Gm^{3, 5}/Gm^{3, 5}$ Or, ils ne possèdent pas ces facteurs, comme nous venons de le voir. N'y a-t-il pas illégitimité ? Ceci est peu probable pour les raisons suivantes :

a - l'étude des autres marqueurs génétiques ne montre aucune anomalie de transmission (tableau 8). Au total 45 marqueurs génétiques furent explorés : - 12 érythrocytaires
- 20 leucocytoplaquettaires
- 13 sériques.

- Concordance parfaite des 12 groupes érythrocytaires : nous pouvons remarquer que le groupe de Paul ne diffère de celui de Jacques que par le groupe Fya

Jacques est Fy a-, transmis par le père
Paul est Fy a+, transmis par la mère.

- Concordance parfaite également dans la transmission des groupes leucocytoplaquettaires :

Paul a hérité : - HLA_2, FjH de son père
- HLA_1, BB de sa mère

Jacques a hérité : - HLA_2, Fj H de son père comme Paul
- HLA_1, HLA_8 de sa mère, chromosome différent de celui transmis à Paul.

- Concordance également dans le groupe de la transferrine et de l'haptoglobine : tous les membres de la famille sont homozygotes pour l'haptoglobine 2,2 et présentent tous la transferrine C

b - Les caryotypes permettent de déceler de volumineux satellites sur un élément du groupe D et un élément du groupe G
- d'une part chez le père
- d'autre part chez nos 2 malades

c - S'il y avait illégitimité, il faudrait qu'il y ait non seulement une exclusion de paternité mais aussi une exclusion de maternité : exclusion double par conséquent.

d - Dans cette famille, il y a des enfants malades et une fille saine :

– Chez les 2 garçons malades (un troisième étant décédé), nous retrouvons les mêmes anomalies ; ceci correspond à une atteinte parallèle du point de vue clinique.

– La fille saine possède le même génotype que ses parents.

Conclusion

Nous constatons donc chez ces 2 enfants :
- une absence complète des facteurs Gm correspondants au génome
- la synthèse des chaines portant des facteurs non inscrits dans le génome.

Un tel phénomène n'a jamais été publié in vivo

Cette synthèse anormale de facteurs Gm a été démontrée par Ropartz et Rivat in vitro (322).

Après la mise en culture en présence de PHA de lymphocytes provenant de 6 sujets ayant le phénotype Gm (-1, -2, 4, 5, -17) ; l'étude du surnageant a révélé la présence de facteurs qui n'existait par normalement dans le sérum de ces sujets : Gm 1 et Gm 17.

4 cas furent en effet observés :

1er cas : il existe dans le surnageant tous les facteurs Gm présents dans le sérum du sujet. Ceci réflétant la synthèse des immunoglobulines par les lymphocytes. Toutes les clones cellulaires contribuant à la synthèse des Ig, portant les facteurs Gm in vivo, ont synthétisées mêmes facteurs in vitro.

2ème cas : absence des facteurs Gm dans le surnageant. Il existe peut être un trop faible taux pour être déterminé par les méthodes usuelles.

3ème cas : production de certains facteurs, mais non pas de tous ceux contenus dans le sérum. Ceci semble être secondaire à l'haploïdie fonctionnelle. Certaines cellules pouvant avoir gardé in vitro la capacité de former Gm, d'autres au contraire, ayant perdu cette possibilité de synthèse.

4ème cas : celle qui nous intéresse ici plus particulièrement, synthèse anormale de facteurs non présents dans le phénotype sérique. Cette découverte est en accord avec les travaux de Lobb (257) en 1967 et 1968 : les cellules sont capables de produire un marqueur génétique non retrouvé dans le sérum. Pour cet auteur de multiples critiques techniques ont pu être rapportées.

*
* *

Le rapprochement des constatations que nous avons pu faire in vivo au cours de l'étude d'une famille exceptionnelle et des travaux effectués in vitro par Ropartz (322) semble traduire un phénomène identique :

Les cellules lymphoïdes paraissent capables de synthétiser dans certaines circonstances tous les facteurs Gm.

Habituellement, cependant cela ne se produit pas, et seuls apparaissent ceux qui correspondent au génome de l'individu.

C'est donc là vraisemblablement le résultat d'un mécanisme de régulation à conditionnement génétique.

Dans des circonstances exceptionnelles : - culture in vitro (Ropartz)
- trouble profond de la synthèse des immunoglobulines (nos malades).

Cette régulation n'intervient plus et toutes les potentialités de la cellule se trouvent libérées. Mais alors comment expliquer qu'il y a chez nos malades à la fois production de nouveaux facteurs et repression de la synthèse des facteurs Gm correspondant au génome de l'individu.

On aurait pu en effet, logiquement, s'attendre à la production simultanée chez eux dans ces cas de tous les facteurs (par des clones cellulaires différents) comme cela a été observé in vitro par Ropartz (322), mais en fait il semble qu'un nouveau type de régulation apparaisse.

Pour rendre compte de ces faits, Ropartz attribue aux gènes Gm la fonction de gène de régulation, à la place de celle de gène de structure qui leur est habituellement reconnue (322, 323, 324, 328).

*
* *

5ème cas :

L'étude familiale ne permettant pas d'établir avec certitude le génotype du sujet, il est impossible de savoir si les facteurs absents le sont pour des raisons strictement génotypiques (gènes correspondant, absents du génome) ou s'il s'agit d'une absence pathologique de synthèse (les gènes correspondants étant présents dans le génome).

C'est le cas de l'observation III :
- les parents sont tous les deux hétérozygotes : $Gm^{1, 2, 17, 21}/Gm^{3, 5}$;
- Daniel présente les facteurs Gm (1, 2, 17, 21) en quantité abaissée, ce qui est banal et une absence des facteurs Gm (3, 5).

Cette absence des facteurs Gm (3, 5) peut avoir plusieurs explications :

1. soit il est homozygote : $Gm^{1, 2, 17, 21}/Gm^{1, 2, 17, 21}$ ayant reçu de chaque parent leur chromosome $Gm^{1, 2, 17, 21}$. Il est donc logique que l'on ne retrouve pas les facteurs Gm (3, 5). Le déficit porterait alors sur les produits du chromosome $Gm^{1, 2, 17, 21}$, et serait moyen.

2. Soit il est hétérozygote : $Gm^{1, 2, 17, 21}/Gm^{3, 5}$. Il existe alors, en plus du déficit modéré précédent, un déficit considérable des Gm (3, 5, 10, 11, 14, 25) puisqu'ils n'ont aucun pouvoir inhibiteur.

3. Compte tenu du cas précédent, on pourrait même aller plus loin et se demander dans quelle mesure il ne pourrait pas s'agir d'un sujet génétiquement homozygote $Gm^{3_2,5}$/ $Gm^{3_2,5}$, qui n'exprimerait pas, comme eux les produits des chromosomes hérités.

MÉCANISMES DES AGAMMAGLOBULINÉMIES

Nos résultats s'inscrivent parfaitement dans la ligne des constatations et hypothèses formulées par Ropartz et Rivat (322, 323, 324, 328). Nous ne pouvons ici mieux faire que de les reprendre en ajoutant les résultats de nos propres réflexions.

1. Il semble effectivement que des individus ne présentant pas de trouble pathologique et ayant apparemment un taux d'Ig G normal ou même supérieur à la normale ont pourtant un déficit isolé de certaines classes isotypiques (obs. V, VI) ou de certaines sous classes isotypiques des Ig G (père du malade VI présentant un déficit de γG_3).

2. Chez les sujets présentant par contre des déficits importants d'immunoglobulines, les constatations ci-dessus sont plus marquées : mais ici nos résultats diffèrent de ceux de Yount (429) puisque cet auteur trouve que la sous-classe γG_3 est le plus souvent respectée, alors que nous la trouvons très réduite chez la plupart de nos malades. Peut-être cela tient-il au fait que nous nous sommes intéressés exclusivement aux formes les plus sévères (agammaglobulinémies) ce qui ne paraît pas être le cas de Yount qui parle d'hypogammaglobulinémie. Ce déficit en γG_3 fait peut-être la gravité des états cliniques.

3. Certains de ces déficits sont transmis d'une génération à une autre comme cela est bien connu, et confirmé par nos études familiales.

4. Puisque l'on observe simultanément des déficits en facteur Gm, on est conduit à suspecter l'atteinte d'une région chromosomique intervenant dans la synthèse de 2 chaines isotypiques différentes, ce qui pourrait expliquer les déficits simultanés de certaines sous-classes des Ig G.

5. Il n'est pas facile d'expliquer tous les résultats observés en considérant les gènes Gm comme des gènes de structure ainsi que le souligne Ropartz (322). Il postule l'existence de plusieurs gènes régulateurs G1, G2, et G3 contrôlant respectivement la synthèse des chaines γ 1, γ 2 et γ 3, il peut admettre

que puisse survenir l'apparition des modifications les transformant en gènes anormaux g1, g2 et g3.

L'état homozygote G1/G1, par exemple, permettrait l'expression normale de la synthèse des chaines γ 1. Par contre, l'existence en simple ou double dose des gènes anormaux g1, g2 ou g3 aurait pour conséquence l'inhibitionpartielle ou complète de l'expression du gène de structure."

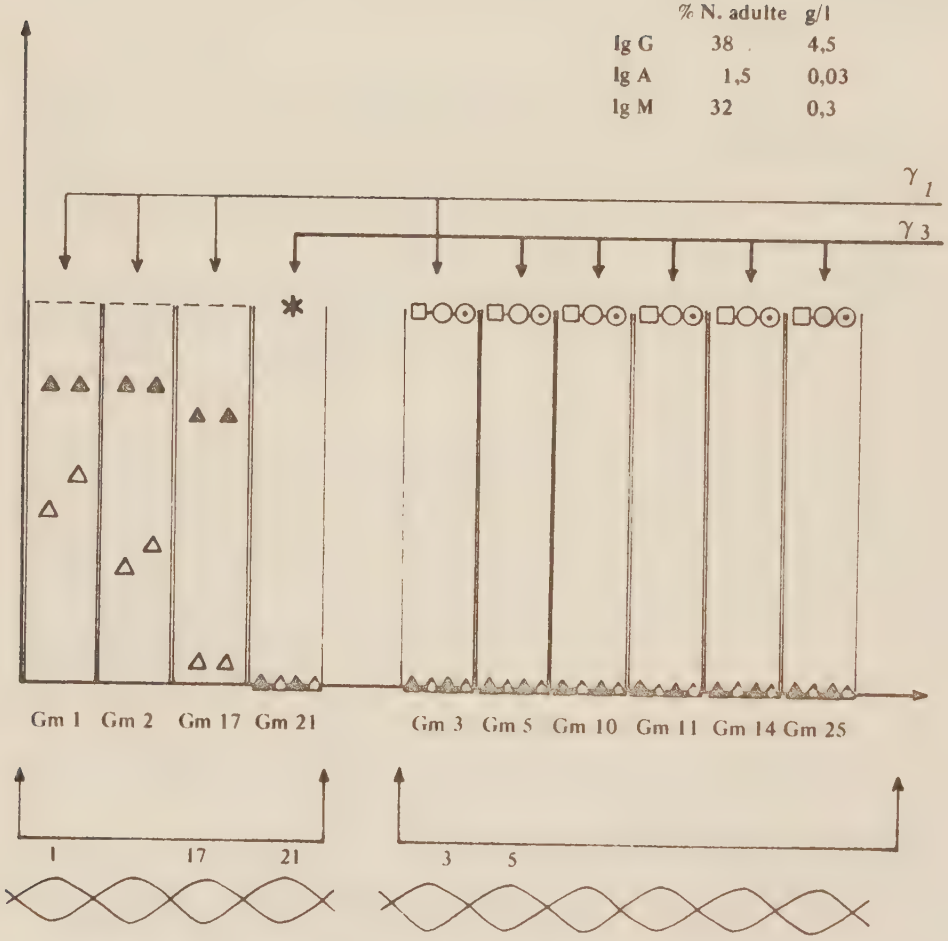
Au total, si dans certaines familles les résultats observés peuvent s'expliquer de façon assez simple, en ne faisant appel qu'à un déficit quantitatif n'exigeant pas de postuler l'existence :

- soit de gènes de structure
- soit de gènes de régulation dont l'existence n'est pas encore clairement définie,

dans d'autres cas au contraire, il est nécessaire de faire appel à des connaissances nouvelles qui demanderont certainement encore de nombreuses études pour être vérifiées ou infirmées.

FAMILLE V... (nº I)

	% N. adulte	g/l
Ig G	38	4,5
Ig A	1,5	0,03
Ig M	32	0,3



□ PERE Gm : (-1, -2, -17, -21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
○ MERE Gm : (-1, -2, -17, -21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
◉ SOEUR Gm : (-1, -2, -17, -21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
△ ▲ PAUL Gm : (..... ? .....)
△ ▲ JACQUES Gm : (..... ? .....)

68 71

TABLEAU Nº 28

PROPOSITUS V..

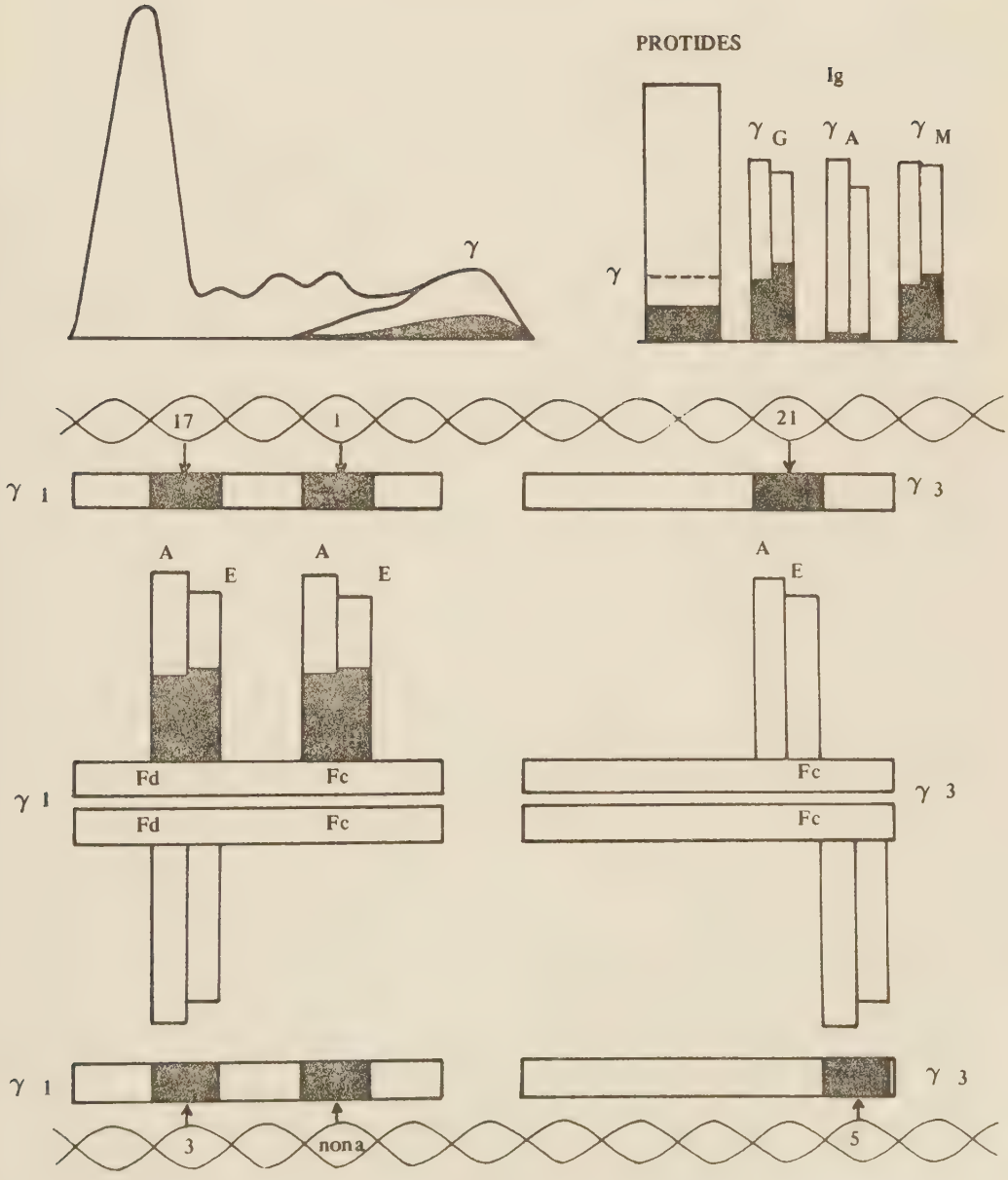
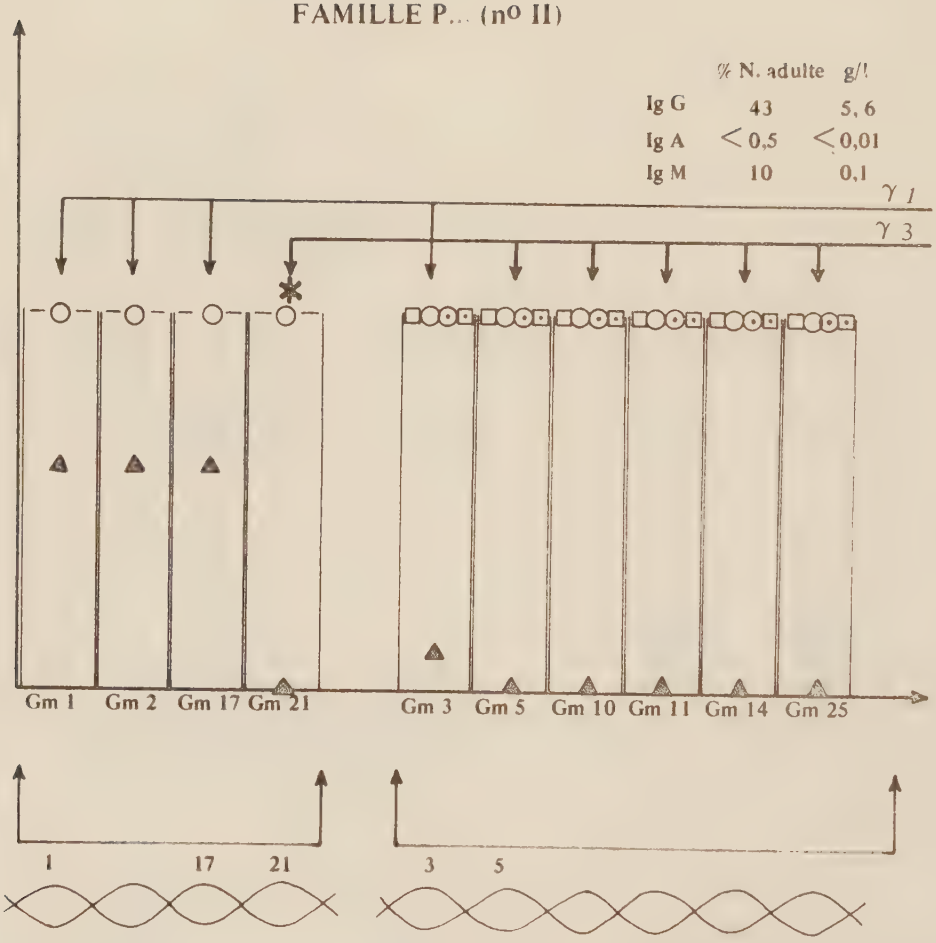


TABLEAU N° 29

FAMILLE P... (nº II)



□ PERE Gm : (-1, -2, -17, -21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
○ MERE Gm : (1, 2, 17, 21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
⊡ FRERE Gm : (-1, -2, -17, -21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
⊙ SOEUR Gm : (-1, -2, -17, -21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
▲ PROPOSITUS Gm : (1, 2, 17, *-21*, 3, *5, 10, 11, 14, 25*)

TABLEAU Nº 30

PROPOSITUS P...

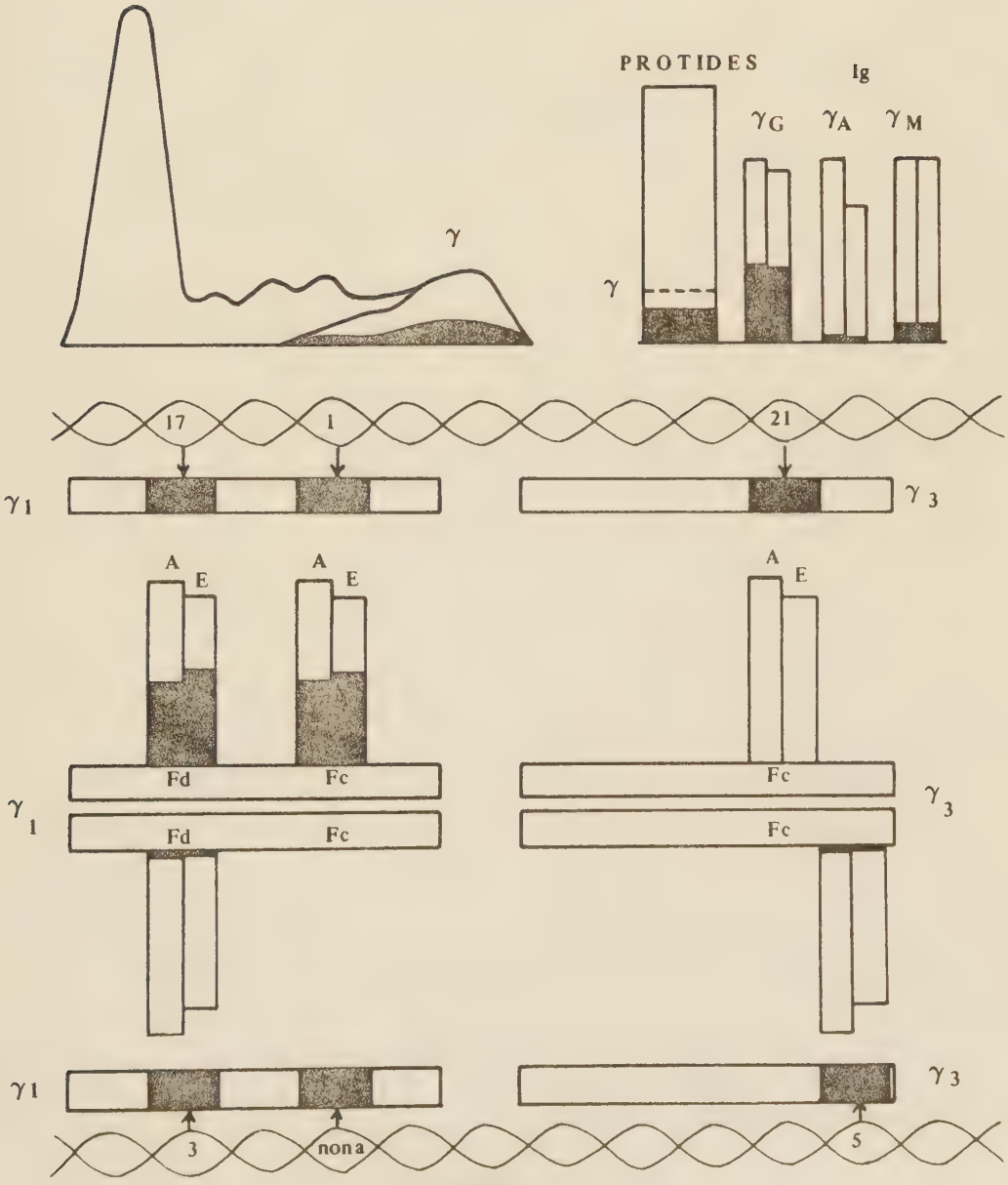
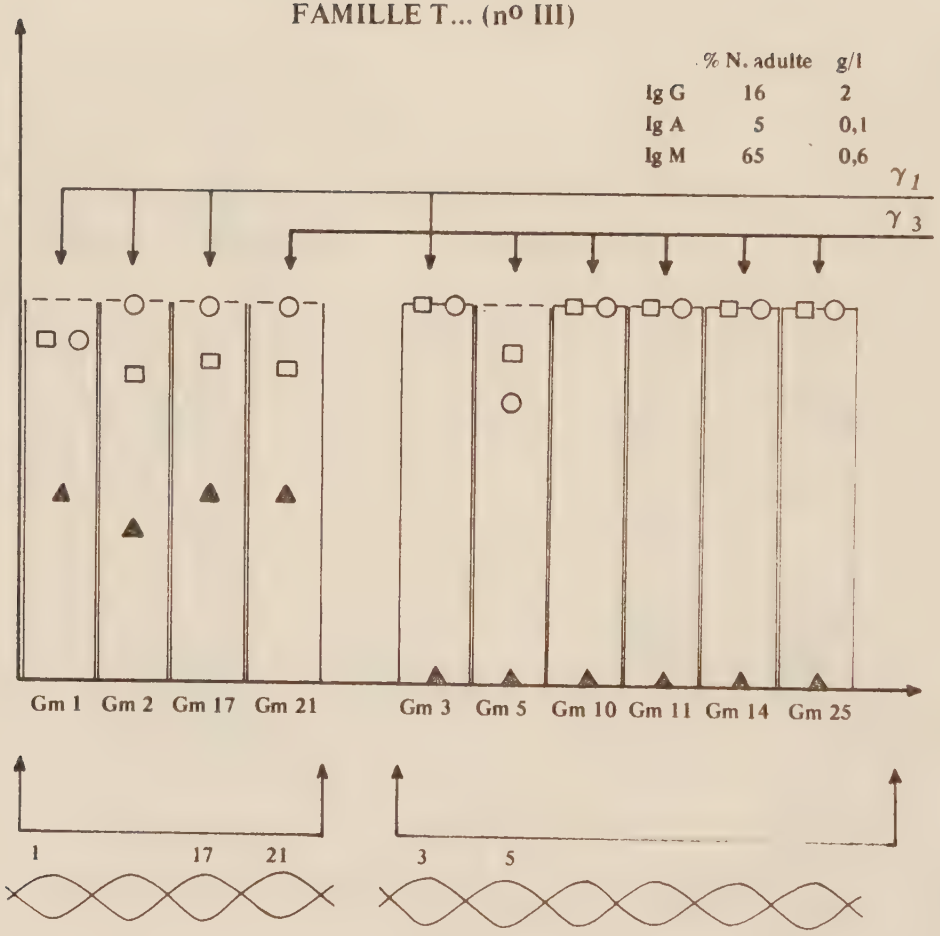


TABLEAU No 31

FAMILLE T... (nº III)



□ PERE Gm : (1, 2, 17, 21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
○ MERE Gm : (1, 2, 17, 21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
▲ PROPOSITUS Gm : (1, 2, 17, ... ? .....)

TABLEAU Nº 32

PROPOSITUS T...

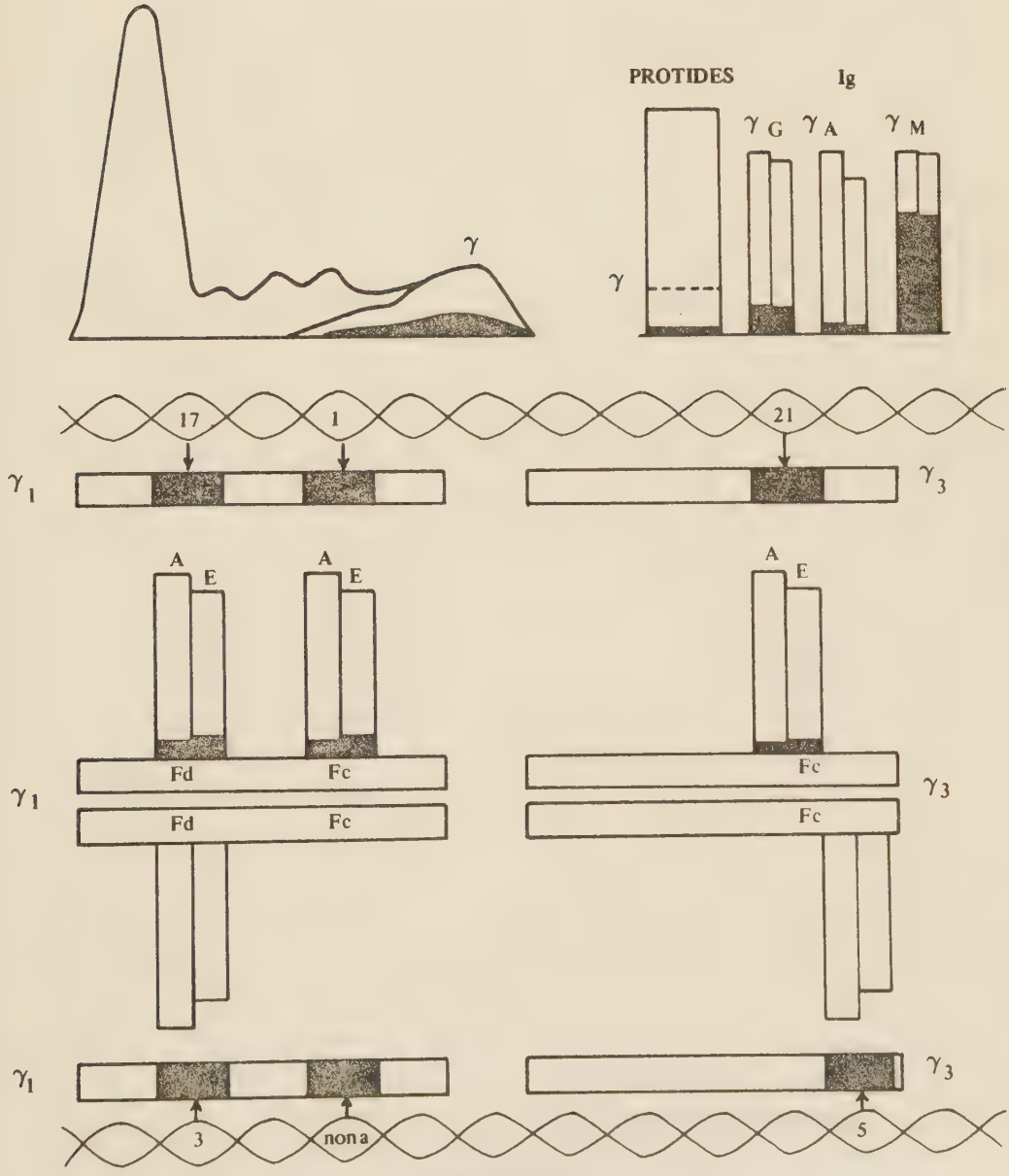
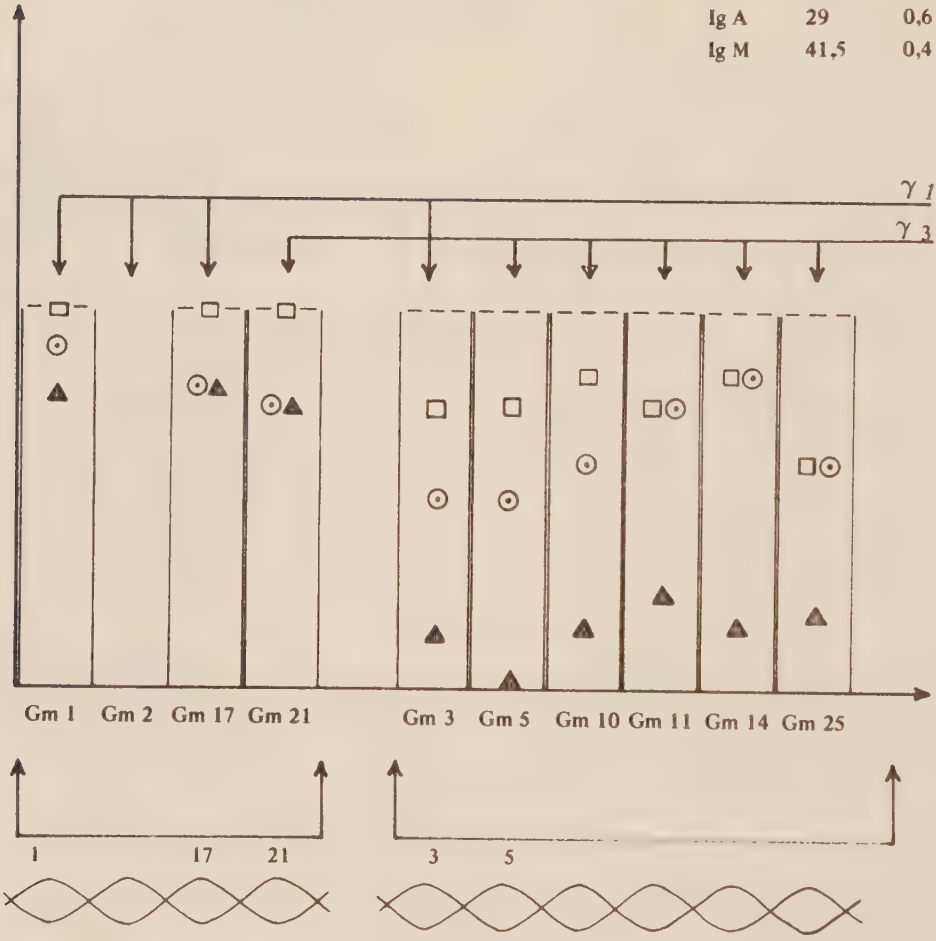


TABLEAU Nº 33

FAMILLE B... (nº IV)

	% N. adulte	g/l
Ig G	36,5	4,5
Ig A	29	0,6
Ig M	41,5	0,4



□ PERE	Gm : (1, -2, 17, 21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
⊙ FILLE	Gm : (1, -2, 17, 21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
▲ PROPOSITUS	Gm : (1, -2, 17, 21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)
○ MERE	Gm : (-1, -2, -17, -21, 3, 5, 10, 11, 14, 25)

TABLEAU Nº 34

PROPOSITUS B..

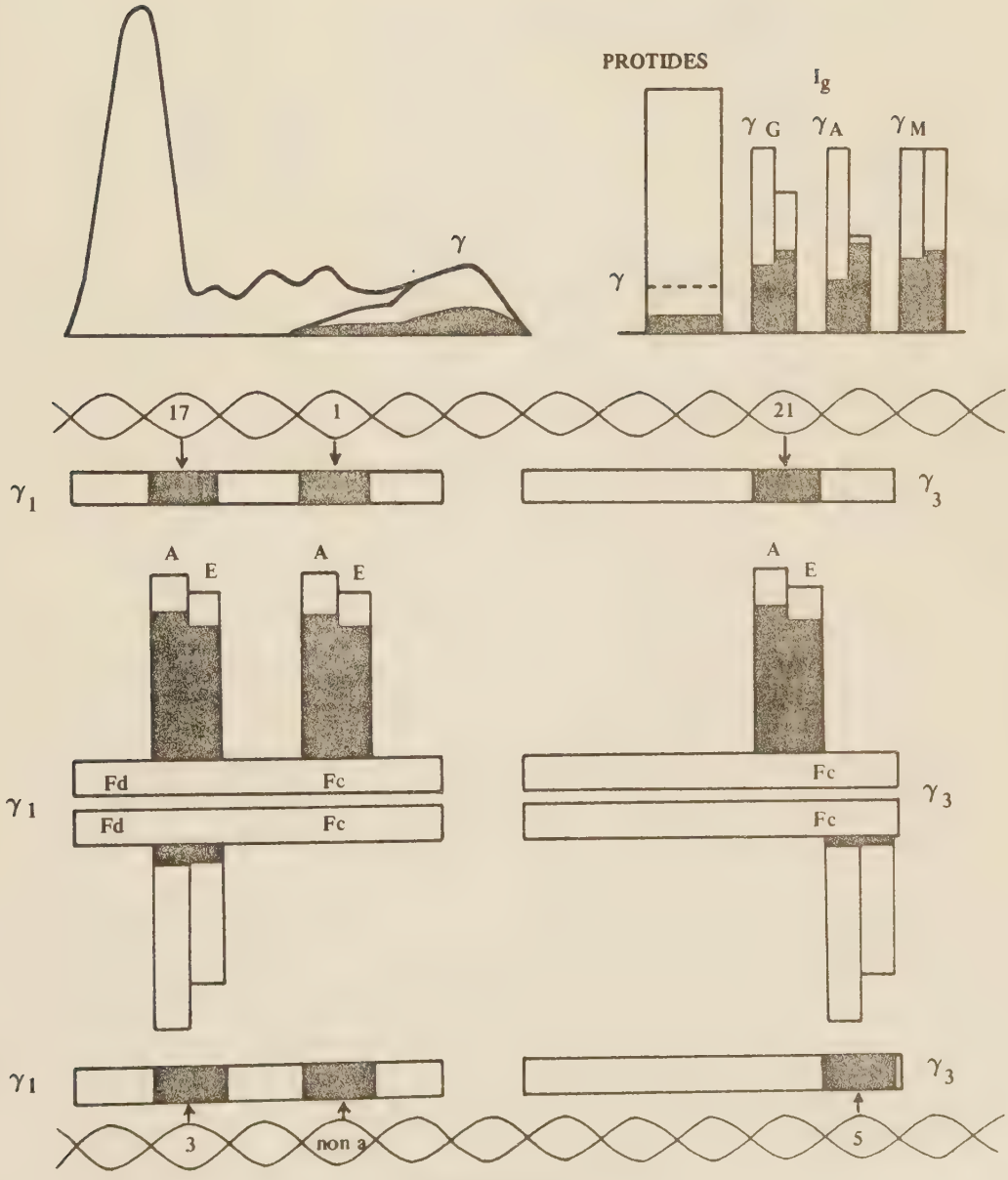


TABLEAU Nº 35

FAMILLE C... (nº VI)

	% N. adulte	g/l
Ig G	290	34,8
Ig A	4,8	0,1
Ig M	96	0,9

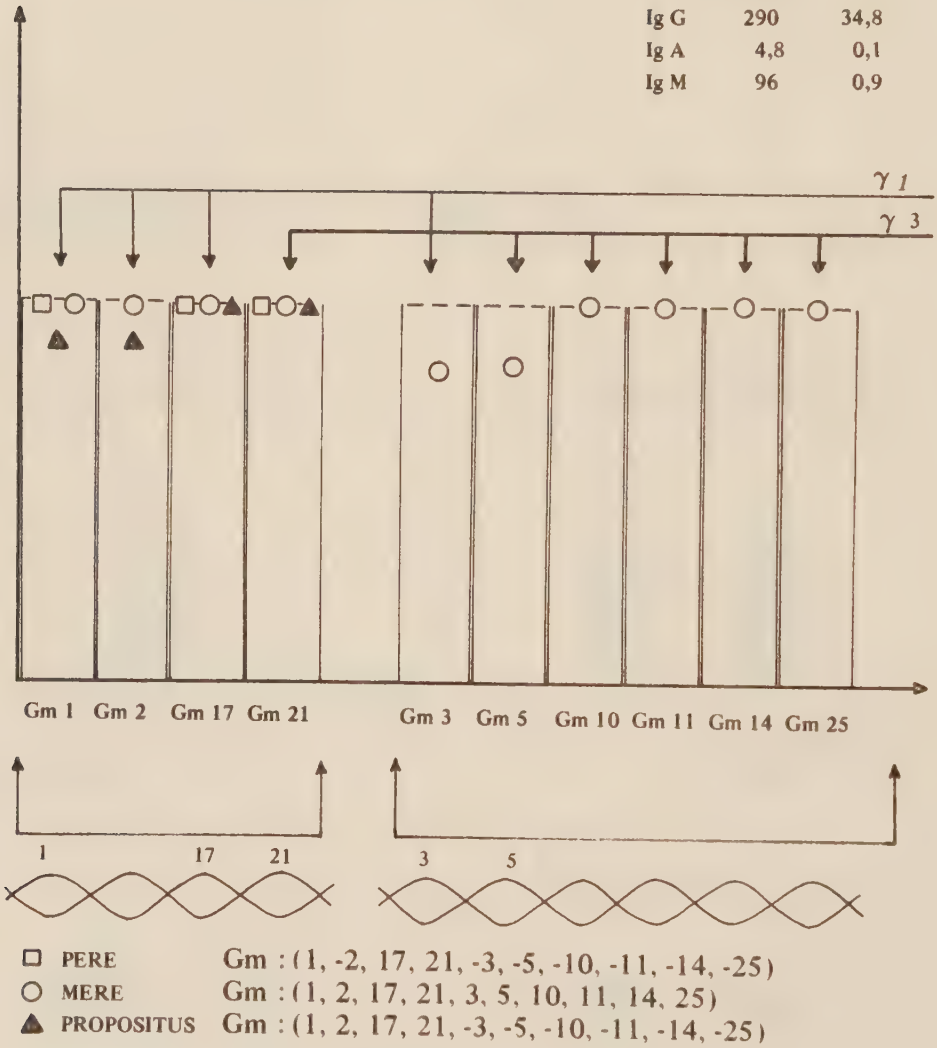


TABLEAU Nº 36

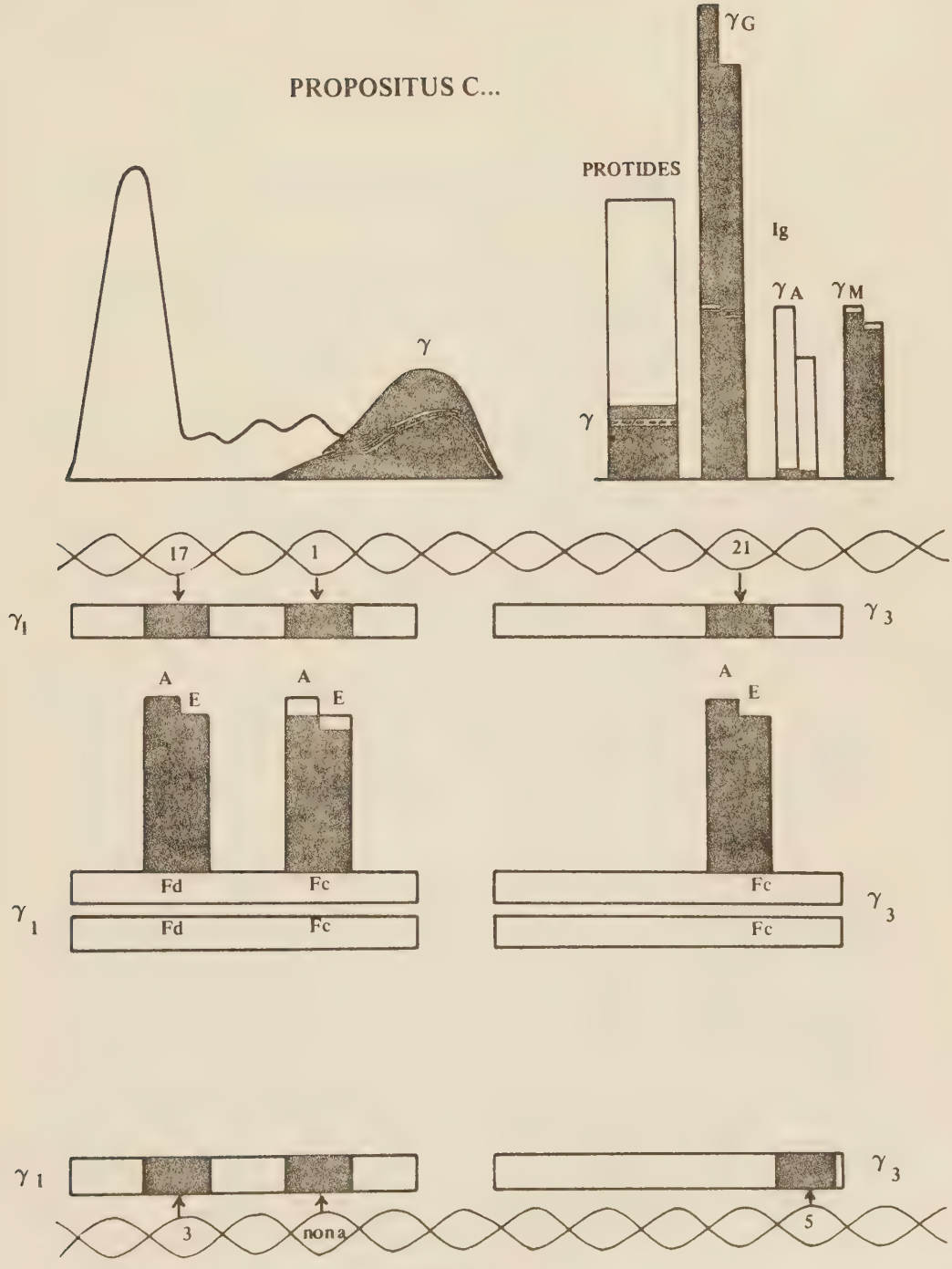


TABLEAU Nº 37

III THÉRAPEUTIQUES

I - GAMMAGLOBULINES

L'administration de gammaglobulines reste l'arme la plus efficace des déficits en immunoglobulines. En effet, leur injection a un but curatif mais aussi préventif.

A - Mode de préparation

1. Matière première

Elles sont toujours extraites du plasma ou du sérum sanguin mais selon leur origine on distingue les gammaglobulines :

- les gammaglobulines dites "plasmatiques" provenant d'un pool de sang de donneurs ;
- les gammaglobulines dites "placentaires" extraites du sang contenu dans le placenta. Gammaglobulines Mérieux et Diammaglobulines.

2. Fractionnement

De tres nombreuses méthodes ont été décrites pour obtenir celles-ci. Elles sont toutes dérivées de la méthode princeps de Cohn : fractionnement par l'alcool à froid. Il existe entre chaque technique des variations de température, de pH, de concentrations d'alcool.

3. Présentation

- Les gammaglobulines standards sont les plus utilisées. Elles proviennent d'un grand lot de sang de donneurs ou de placenta. Elles ont un spectre très large d'anticorps soit antibactériens soit antiviraux ave c des taux relativement élevés des affections fréquentes.
- les gammaglobulines hyperimmunes comportent un taux très élevé contre une infection particulière : rubéole, rougeole, coqueluche. Elles ont donc une indication très particulière lorsque le sujet est suspect d'une telle affection.

- les gammaglobulines plasmatiques sont délivrées par les Centres de Transfusion Sanguine. Elles sont concentrées à 16, 5 g pour 100 ml ce qui représente environ 16 fois la teneur normale du même volume de plasma. La préparation est incolore ou légèrement opalescente.

· les gammaglobulines d'origine placentaire furent tout d'abord présentées en solution à 10 %, puis secondairement sous une forme plue concentrée à 16, 5 %.

Les gammaglobulines doivent être conservées à + 4° au réfrigérateur. Dans ces conditions, leur limite d'utilisation est de 3 ans.

4. Concentration des divers types d'immunoglobulines

Les gammaglobulines commerciales sont surtout riches en Ig G, les concentrations en Ig A et Ig M étant très variables. Deviller (120) dans sa thèse a étudié la composition en protéines de quelques préparations commerciales de gammaglobulines humaines : Diamant, Institut Mérieux.

Le taux des Ig G est élevé, dans tous les lots, variant entre 13 000 et 20 000 mg %. Le taux des Ig A et des Ig M est très variable d'un laboratoire à l'autre, mais également dans un même laboratoire d'un lot à l'autre.

Le taux des Ig A est faible, variant de 200 à 500 mg %, semblant plus élevé dans le laboratoire Mérieux que Diamant.

Le taux des Ig M est également minime. Les lots provenant du laboratoire Diamant semblant plus homogène et plus élevé 110 à 180 mg %. Ceux du laboratoire Mérieux sont très variables : nuls ou allant jusqu'à 105 mg %.

Dans l'observation II (tableau 12), nous avons montré que les injections de gammaglobulines entrainaient une élévation des Ig G, mais restaient sans action sur le taux des Ig A et des Ig M (taux nuls ou très bas).

Il faut se rappeler qu'en règle, les gammaglobulines sont suffisantes pour apporter les différents anticorps chez un sujet agammaglobulinémique, car ces anticorps sont essentiellement portés par les Ig G. Cependant dans les déficits partiels en Immunoglobulines Ig A ou Ig M, il parait inutile ou insuffisant d'injecter des gammaglobulines commerciales comportant principalement des Ig G. Dans de tels cas, de carences dissociées, il serait souhaitable de posséder des gammaglobulines spécifiques, commerciales soit Ig A, soit Ig M. Mais ces types de gammaglobulines ne sont pas préparés par les laboratoires étant donné leur rareté d'utilisation et leur prix de revient important, la nécessité de recherches plus poussées pour leur extraction.

Il parait souhaitable que dans l'avenir nous puissions disposer de telles immunoglobulines A ou M commerciales.

5. Contrôle

A la fois chimique et physicochimique, pharmacologique et bactériologique mais aussi immunologique : mais il faut se rappeler que l'activité antiinfectieuse chez l'homme n'est pas toujours parallèle au titrage des anticorps in vitro.

B - Posologie. Voie d'administration

Il est nécessaire lors de l'emploi dans leur traitement substitutif de maintenir un taux minimum de gammaglobulines qui se situe autour de 200 mg pour mille. Ce chiffre aurait un rôle protecteur suffisant.

Les doses à administrer sont très variables d'un cas à l'autre, de même que leur rythme d'injection. En principe, le chiffre de 150 mg/Kg toutes les 3 semaines peut servir de base.

• La posologie est très variable suivant les auteurs :

- Verger enploie les gammaglobulines à la dose de 150 mg/Kg
- Séligman (350) utilise les doses de 0, 5 ml/Kg chez l'adulte et 0, 7 ml/Kg chez l'enfant
- Janeway (228) préconise une dose de charge de 300 mg/kg puis 100 mg/Kg en moyenne tous les mois.

En fait, il n'existe de posologie standard, et ces doses doivent être adaptées en fonction de chaque cas particulier, suivant l'importance du déficit en immunoglobulines, ainsi que sur l'évolution clinique : la répétition des infections. Très souvent, il est nécessaire d'augmenter les doses, une posologie très forte est de rigueur dans les déficits très profonds.

• Rythme des injections est également sujet à d'énormes variations suivant chaque malade, et suivant différentes périodes chez un même malade.

Bien souvent, la périodicité de 3 semaines est appliquée, mais dans plusieurs observations, il existe la nécessité de pratiquer les injections à des intervalles beaucoup plus rapprochés allant de 15 jours jusqu'à 7 jours.

Dans les observations I_A, I_B, II, III, VII, le rythme des injections est de 8 à 10 jours.

Ceci est lié à la durée très courte de demie-vie de la sous-classe Ig G_3. Celle-ci est de 7 jours contrastant avec les 21 jours des autres sous-classes Ig G_1, Ig G_2 ou Ig G_4. Cette sous-classe Ig G_3 a un rôle physiologique très important. Sa baisse et son absence conditionne le rythme des injections très rapprochées chez nos malades..

Le temps de 3 semaines est lié à la durée de demi-vie des immunoglobulines G qui est de 20 jours chez le sujet sain.

Cependant, les études faites par Séligman (350) d'une part, Stiehon (371) d'autre part, montrent que si la synthèse des gammaglobulines dans les déficits en immunoglobulines est très effondrée, leur catabolisme est également très diminué. Ainsi la demie-vie biologique d'ig G est de 35 jours ; celle des Ig A est de 5 à 8 jours et celle des Ig M est de 8 à 12 jours.

Le problème du choix des gammaglobulines utilisées montre qu'il n'y a pas de différence d'efficacité thérapeutique, qu'il s'agisse de gammaglobulines placentaires ou encore de gammaglobulines plasmatiques.

•Voie d'administration : voie intramusculaire :

C'est la seule voie d'administration utilisable en pratique des gammaglobulines commercialisées. C'est celle qui fut utilisée dans toutes nos observations. Il est indispensable de s'assurer avant d'injecter que l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.

- la quantité nécessaire est parfois considérable, pouvant être jusqu'à 30 cc, ce qui nécessite de fractionner les doses ou de pratiquer l'injection dans les 2 fesses (obs. I_A : 24 cc). Des réactions douloureuses locales peuvent se produire.

- la vitesse de résorption des gammaglobulines injectées dans le muscle dépend de plusieurs facteurs, mais surtout de la vascularisation locale. Aussi l'emploi de gammaglobulines marquées a permis de noter que 70 % de la dose étaient présents après 24 heures et 35 % après 2 jours au point d'injection. Une bonne partie de la dose injectée est détruite par protéolyse.

C - Inconvénients - Risques

En général, ce traitement substitutif, maintenu en permanence pendant des années et très souvent indéfiniment,est bien supporté. Cependant, il est utile de se demander si un tel traitement à forte dose, au long cours et sur une grande échelle n'est pas capable de posséder des inconvénients.

• Les chocs anaphylactiques sont rarissimes, de même que les œdème de Quincke ; ils ont été rapportés à l'injection accidentelles intravasculaires (Barendum)

• Les réactions allergiques, les rashs,les cephalées, la fièvre sont plus fréquents.

• Le risque d'hépatite virale est illusoire. En effet, les méthodes de préparation ayant pour base celle de Cohn permettent d'éliminer d'une manière

formelle le virus de l'hépatite, et ceci même si les plasmas des donneurs contiennent ce virus.

• Beaucoup plus intéressant à étudier est le risque de formation d'anticorps antiglobulinique.

En effet, les gammaglobulines,principalement les Ig G, portent les groupes sériques. Ces groupes sériques sont variables d'un individu à l'autre tout comme le système ABO ou Rhesus. Ces groupes sériques sont déterminés génétiquement. Les préparations commerciales de gammaglobulines étant extraites d'un pool de donneur comportent à peu près tous les groupes sériques,et en particulier présentent certains que ne possède pas le malade à qui on les injecte.

Si un individu ne présente pas le même groupe sérique des gammaglobulines injectées, il est capable de fabriquer des anticorps entre ces gammaglobulines : ceci de la même manière que pour le système ABO et Rhesus.

Cet inconvénient semble mineur chez les sujets présentant un déficit en immunoglobulines surtout lorsqu'il est complet et profond : le malade étant dans l'incapacité de fabriquer des anticorps quels qu'ils soient.

Hess et Butler révèlent que l'injection de gammaglobuline humaine à des singes Rhesus provoquent une immunisation de spécificité anti-Gm. Allen et Kunkel démontrent que 17 sur 24 enfants ayant reçu plusieurs transfusions présentent des anticorps antiglobulines. La fréquence des injections semblent être importantes : l'apparition des anticorps semblent en partie parallèle à la répétition des doses. Ceci a été également étudié par Ropartz chez les polytransfusés. Stiehm et Fudenberg (371) détectent également des taux importants d'anticorps antigammaglobulines chez des enfants normaux ayant subi une transfusion à la naissance et surtout chez les enfants hypogammaglobulinémiques soumis à une thérapeutique substitutive. En effet, ces sujets sont capables de réagir à une stimulation antigénique qui est ici représentée par des gammaglobulines hétérogroupes.

Les résultats de ces mêmes auteurs sur 12 sujets agammaglobulinémiques traités par des doses massives de gammaglobulines n'ont jamais permis de retrouver ces anticorps.

La formation de tels anticorps entraine la destruction des gammaglobulines, donc la disparition de leur efficacité. Ceci est donc surtout vrai lors des simples hypogammaglobulinémies transitoires du nourrisson.

Il serait souhaitable pour remédier à cet inconvénient d'avoir à notre disposition des gammaglobulines isogroupes connues. Grâce à un groupage sérique de tout le malade, il serait alors possible d'injecter des gammaglobulines isogroupes n'étant pas susceptible d'entrainer la formation d'anticorps.

Pour Fudenberg, l'injection de gammaglobulines non isogroupes chez la fillette est capable d'entrainer des anti-Gm. Ceux-ci sont capables de traverser la barrière placentaire, d'entrainer un conflit immunologique si le phénotype sérique est différent de celui de la mère. Cette isoimmunisation aboutirait à la destruction progressive des Ig G de l'enfant et ainsi s'expliqueraient en partie les hypogammaglobulinémies transitoires du nourrisson.

Recherche des anti Ig A

Le dosage très bas des Ig A chez tous nos malades nous a incité à rechercher s'il n'existait pas d'anticorps anti Ig A dans leur sérum. Cette recherche est en cours. Il semblerait qu'elle soit positive dans de nombreux cas. Nous ne donnons pas les résultats vu la difficulté de la technique et le petit nombre de protéines de myélomes purifiées qui nous ont servi à identifier 1A m_2 et 2 Am_1.

D - L'administration intraveineuse

Les premières injections de telles gammaglobulines ont entrainé des réactions anaphylactiques très importantes (Barandum). La fréquence de ces réactions parait très variable selon les auteurs, car elle dépend notamment de la sensibilité individuelle. Bien que l'intensité des manifestations soit variable, la symptomatologie des accidents est très stéréotypée : une première phase marquée par l'agitation, tachycardie, polypnée, oppression et douleurs lombaires puis rougeur de la face, chute tensionnelle ; élévation thermique.

Chez les sujets normaux, mais réactifs, les manifestations se limitent habituellement à ces symptomes sur le mode mineur. Par contre, chez les sujets agammaglobulinémiques, ces réactions d'intolérance sont plus violentes, et plus fréquentes : 92 % lors des carences immunitaires contre 13 % chez les sujets exempts de déficit en anticorps. Les agrégats globuliniques sont responsables de la fixation du complément donc d'une baisse de celui-ci.

Chez les sujets agammaglobulinémiques, les cellules possèdent une très grande affinité pour les gammaglobulines exogènes, activant ainsi le complément ; chez les sujets ne présentant pas de carence en gammaglobulines, la paroi cellulaire est déjà recouverte de gammaglobulines endogènes et fixe moins les exogènes injectées.

Pour éviter l'agrégation de ces globulines et donc les phénomènes de choc, plusieurs procédés ont été utilisés :

- l'ultracentrifugation permettant d'éliminer dans la couche inférieure les protéines de gros poids moléculaire ;
- la réduction enzymatique : cependant, l'inconvénient est leur élimination dans les urines diminuant ainsi la durée de vie de ces gammaglobulines.

- l'incubation des gammaglobulines en milieu acide à pH4 permet d'obtenir des préparations dépourvues de toute activité anticomplémentaire, elles ne sont pas excretées par les reins du fait de leur conservation et de leur poids moléculaire.

Ces différentes préparations utilisées par la voie intraveineuse sont actuellement délivrées par les centres de transfusion sanguine : il n'existe pas de risque de protéolyse, ni des réactions locales douloureuses.

AUTRES THÉRAPEUTIQUES

A - L'antibiothérapie

Il s'agit de la deuxième arme efficace pour traiter les déficits en immunoglobulines.

Avant l'ère des antibiotiques, ces malades présentaient une évolution gravissime. L'avènement des antibiotiques fungiques et chimiques ont permis de modifier leur pronostic.

Il est donc utile de les utiliser très largement lors de tout épisode infectieux. Les doses doivent alors être élevées ; on choisit un ou plusieurs antibiotiques à large spectre, ou mieux encore l'antibiothérapie doit être adoptée en fonction des germes retrouvés et de l'antibiogramme

L'antibiothérapie au long cours reste un problème très ardu :

- doit-on laisser le malade en permanence avec un antibiotique à large spectre de couverture en vue d'un traitement préventif ? mais très rapidement, des résistances microbiennes et des sélections de souche se créent rendant illusoire l'action de cette antibiothérapie.
- doit-on supprimer toute antibiothérapie à titre préventif.

Il semble qu'une position intermédiaire soit souhaitable par exemple une antibiothérapie sur plusieurs jours en discontinue utilisant une gamme importante d'antibiotiques à large spectre.

La protection de ces antibiotiques n'est pas suffisante et doit toujours être conduite en parallèle avec l'injection de gammaglobulines.

2 - Problème des Vaccinations

L'opportunité des vaccinations dans les déficits immunologiques a été mise en question dans l'idée qu'elles étaient inéfficaces, voir nuisibles.

Il parait illogique de pratiquer des vaccinations dans la maladie de Bruton, car elles sont incapables d'entrainer la formation d'anticorps et donc d'une protection. Elles ont un mérite surtout d'ordre diagnostic en montrant l'absence d'anticorps après vaccination.

Dans les carences dissociées, il peut être souhaitable de stimuler les défenses immunitaires par l'injection des vaccins. En effet, ces sujets sont capables de répondre à des stimuli antigéniques, mais fabriquent certains anticorps à des taux suffisants. Il est donc nécessaire de contrôler apres une telle vaccination si le taux d'anticorps formé est suffisant pour obtenir une protection.

Tous les vaccins utilisés doivent être des virus tués. Les différents accidents rapportés par les virus vivants semblent en fait liés à une carence de l'immunité cellulaire et non en anticorps.

Les observations de vaccine généralisée, une vingtaine, et de bécégitte mortelle environ 14 cas sont en fait survenues au cours d'alymphoplasmocytose et non comme il avait été cru au début au cours des agammaglobulinémies de même que des formes paralytiques de poliomyélite à la suite de virus inactivés. Ceci a bien été démontré par Veslot et Nezeloff (412).

La vaccination primaire antivariolique est suivie par une séquence classique papule, vésicule, pustule, croute. La limitation de l'extension des lésions dépend de l'immunité spécifique (cellulaire et humorale), de l'interferon, et peut être d'autres facteurs cellulaires.

Un déficit d'un des facteurs est capable d'entrainer une progression ou une dissimination des lésions.

Le syndrome fatal de vaccine nécrotique progressive est associé avec une carence ou une anomalie fonctionnelle des lymphocytes, avec ou sans déficit en anticorps (Fulginati, 1968), la plupart des malades avec hypogammaglobulinémie réagissent normalement à une telle vaccination.

Chandra et Soothill (86) décrivent 7 malades présentant une "vaccine généralisée non progressive" dont 5 ont un déficit en Ig M et Ig A avec un taux de lymphocyte normal et l'absence de l'atteinte de l'immunité cellulaire. La dissémination semble se faire par voie hématogène. Un tel syndrome avait été décrit précédemment par Down en 1959, Neffen, 1967 mais aucune étude immunologique

n'avait été rapportée.

Le rôle des Ig M porte surtout sur la réponse primaire.

Le déficit en Ig M est responsable de l'absence d'élimination du virus par les anticorps. Le virus est alors capable de se disséminer par voie hématogène avant que la formation des Ig G, l'immunité cellulaire spécifique et les facteurs non spécifiques puissent agir pour empêcher cette dissémination.

L'injection courante de gammaglobulines pratiquée lors d'une vaccination pour empêcher les risques de celle-ci semble un faux problème.

En effet, l'injection de gammaglobulines empêchent la réponse en anticorps qu' aurait suscité la vaccination. Le mécanisme de l'inhibition de la réponse immunitaire semble encore assez mal connu, il semble résulter de la fonction de complexes antigènes-anticorps bloquant les sites antigéniques libres des protéines du vaccin et les empêchant d'induire la synthèse active d'anticorps spécifiques.

3 - Les greffes

Les greffes de thymus ont surtout été tentées dans les cas des carences de l'immunité cellulaire. Il semble préférable, les greffes de cellules souches.

Cette thérapeutique est actuellement peu utilisée lors des déficits en immunoglobulines.

Le bilan de ces tentatives reste encore décevant ; les espoirs sont permis étant donné les progrès importants dans les groupages HLA pour les greffes. Le donneur et le receveur devant être strictement isogroupes du point de vue tissulaire dans le système d'histocompatibilité.

CONCLUSIONS

A propos de 8 familles ayant des enfants atteints d'une agammaglobulinémie totale ou dissociée, nous présentons une étude des déficits immunitaires chez l'enfant. Nous avons adopté la classification de Good et Séligman sur les déficits immunitaires, reposant sur des bases physiopathogéniques des moyens de défense de l'organisme que nous avons abordé dans un premier chapitre. Ainsi les agammaglobulinémies occupent une place toute particulière dans ce vaste cadre des déficits immunitaires.

Parmi ces agammaglobulinémies, nous rapportons les observations de 11 malades de sexe masculin parmi lesquels 2 sont décédés.

1) Leur symptomatologieclinique est typique : infections multiples à répétition au niveau de la sphère ORL, digestive, cutanée, pulmonaire, entrainant par exemple des dilatations de bronche.

A partir de ces documents de base, nous avons abordé la séméiologie, le diagnostic clinique, la physiopathogénie et l'évolution de certains symptomes particuliers associés : polyarthrite chronique évolutive, anémie hémolytique par autoanticorps.

2) Sur le plan biologique :

a. Nos résultats confirment ce qu'ont publié d'autres auteurs ;
b. Nous apportons un fait nouveau jusque là connu qu'in vitro.

Cela ouvre 2 ordres d'implication :

* l'une interessant la génétique formelle du système Gm :

La constatation faite par Ropartz in vitro n'est pas semble-t-il un artefact lié aux conditions très particulières imposées aux cellules synthétisant les immunoglobulines, lorsqu'elles sont placées en *culture, puisque nous retrouvons un phénomène identique in vivo .*

Le fait même que le phénotype de nos malades soit Gm (-1, 3, 5, -17) comme celui dont Ropartz a cultivé les lymphocytes, et dont ils ont néanmoins synthétisé des chaines portant les facteurs Gm (1, 17) n'est peut être pas sans signification.

Il faut toutefois remarquer qu'il s'agit d'un phénotype très fréquent et que cette coïncidence est peut être le fait du hasard.

* L'autre concerne le **mécanisme des hypogammaglobulinémies** puisque nos constatations viennent confirmer que le trouble de la production parait en relation pour un malade donné, plus avec un défaut atteignant une *région chromosomique* limitée qu'avec une diminution de la synthèse d'un type de chaine particulière.

L'étude de leur immunité cellulaire s'est révélée normale. Nous avons retrouvé de très graves perturbations de l'immunité locale.

3) Dans tous les cas, une **thérapeutique** substitutive est de rigueur dont la dose et le rythme des injections est fonction de chaque malade.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ACKERMAN
Dysgammaglobulinemie : a case report with affected siblings
Pediatics 1964, 34, 211

2 - ALDRICH R. A., STEINBERG A.C.
Pedigree demonstrating a sex linked recessive con characterized by draining ears, eczmatoïd dermatis and bloody diarrhea.
Pediatrics 1954, 13, 133

3 - ALFORD C. A., FOFT J. W. BLANKENSHIP W. J., CASSADY G. and BENTON J. W., BIRMINGHAM J.
Subclinical central nervous system disease of neonates : a prospective study of infants born with increased levels of IgM
The J.of Ped, vol. 75, n° 6, 2, Déc. 1969

4 - ALFORD C. A., SCHAEFER J. BLANKENSHIP W. J., STRAUMFJORD J. V. and CASSADY G.
A correlative immunologic, microbiologic and clinical approach to the diagnosis of acute and chronic infections in newborn infants.
New England, J. Med. 1967, 277, 437

5 - ALFORZ R. H.
Antibody in nasal secretions after intra muscular injection of influenza virus vaccine in persons with chronic bronchopulmonary disease.
The Journal of Immunology 1969, 103, n° 1, 20-24

6 - ALLANEAU Cl.
Les tentatives thérapeutiques dans l'alymphocytose congénitale
Thèse de Médecine, R. Vezin, Paris 1967

7 - ALLANSMITH M., Mc CLELLAN B. H., BUTTERWORTH M. and MALONEY
The development of immunoglobulin levels in man.
J. Pediat. 1968, 72, 276

8 - ALLANSMITH M. R., Mc CLELLAN B. S. and BUTTERWORTH M.
Individual patterns of immunoglobulin development in ten infants.
The Jour. Ped. vol. 75, n° 6, Déc. 1969

9 - ALLANSMITH, Mc CLELLAN, BUTTERWORTH M.
The influence of hereditary and environment on human immunoglobulin levels
The J. of Immunology, juin 1969, 102, 6, 1504-1510

10 - ALLANSMITH M. R. et al.
Immunoglobulins : structure, function and relation to the eye
Survey Ophtal, Mars 1970, 14, 367-402

11 - ALLIBONE E. C., GOLDRE W., MERMON B.P.
Pneumocystiis carinii pneumonia and progressive vaccinia in siblings
Arch. des. Child, 1964, 39, 26

12 - ALEXANDER W. J. et al.
Unusual bone changes in thymic alymphoplasia
Ann. Radiol. (Paris), 1968, 11, 389-394

13 - ALLISON A. C. and MALLUCCI L.
Lysosomes in dividing cells, with special reference to lymphocytes.
Lancet 1964, II, 1371

14 - ALPER C. A. et al.
Increased susceptibility to infection associated with abnormalities of complement mediated functions and of the third complement of complement (C_3)
New Eng. J. Med. Février 1970, 282, 350-354

15 - ALTEMEIER W. A., SANGA R. L., BUESCHER E. L., Colonel MC and BELLANTI J. and WASHINGTON D.C., GAINESVILLE.
A method for determining the proportion of total serum IgM globulin which is specific antibody.
The J. of Ped., vol. 75, n° 6, 2, Déc. 1969

16 - AMIGUES H.
Le polyarthrite Rhumatoïde. Acquisitions récentes.
Thèse Médecine Toulouse 1970

17 - AMMAN A. S., GOOD R. A., BRER M. D., RUDENBERG H. H.
Long term plasma infusions in a patient with ataxia telangiectasia and deficient Ig A and Ig E
Pediatrics, Nov. 1969, 44, 5, 1, 672-676

18 - ANDERSON F. C. et al.
Dysgammaglobulinemia associated with malabsorption and tetany
Amer. J. Dig. Dis., Mars 1970, 15, 279-286

19 - ANSALDI N. et al.
Behavior of immunoglobulins in the premature infants
Minerva Pediat., Sept. 1968, 20, 1985-1990

20 - ANSALDI N. et al.
Changes of the immunoglobulin level in hyperbilirubinémie premature infants
Minerva Pedat., Sept. 68, 20, 1982-1984

21 - AUGUST C. S.
Etablishment of immunological competence in a child with congenital thymic aplasia by a graft of fetal thymus.
Lancet, Mai 1970, 1, 1080-1083

22 - AUGUST C. S.
Implantation of a fetal thymus restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia (Di George's syndrome)
Lancet 1968, 2, 1210

23 - BACH F. H., MENWISSEN H. J., ALBERTINI R. J., GOOD R. A.
Cellular studies in agammaglobulinémia
Diseases of Immunologic Defiency
(Ed. by R. A. Good, Meescher P. B.).
National Foundation

24 - BACH J. F.
Les cellules secretrices d'AC en immunopathologie
Presse Médicale Février 1970, 78, 7, 299-300

25 - BACHMAN R.
Studies on the serum gamma-A globulin level.
The frequency of agamma A globulinemia.
Scandinav J. Clin. et lab. Invest, 1965, 17, 316

26 - BANDILLA K. K. et al.
Immuno globulin M deficiency in the immune response of patients with rheumathoïd arthritis.
Arthritis Rheum., Juin 1970, 13, 3, 214-221

27 - BANER K. et al.
Atypical familial antibody deficiency syndrome
Mschr. Kunderherlk, Juil. 67, 115, 393-397

28 - BARDARE M. et al.
Changes in the immune mechanisms in infants with hypocalcemic rickets
Minerva Pedrat., Mars 1967, 19, 377-379

29 - BARNES R. D.
Graft treatment of immunity deficiency
Lancet Février 1969, 417-418

30 - BARNETT E., WINKELSTERN A.
Agammaglob..linemia with polyarthritis and subcutaneous nodules.
The Amer. J. of Med. Janvier 1970, 48, 40-47

31 - BARTH W. J., et al.
An antibody deficiency syndrome
The Am. Journ. of Med. 1965, 39, 319-334

32 - BASCH R. S. and STETSON C. A., quoted in DUMONDE D. C.
Lysosome in immunologic phenomen
Proc. roy. Soc. Med. 1966, 59, 872

33 - BAUM J., STEBERMANN G., FRENKEL E. P.
The effet of immunologically induced lymphopenia on antibody formation
The Journal of Immunology 1969, vol. 102, n° 1, 187-193

34 - BAZIN H. et al.
The metabolism of differe..t immunoglobulin classes in irradiated mice role of the gut.
Immunology 1970, 19, 361-368

35 - BAZIN H.
L'Immunité intestinale
Path. Biol. 1970, 18, 23-24, 1101-1106

36 - BELLANTI J. A.
Role of local Gamma-A immunoglobulins in immunity
Amer J. Dis Child 1968, 115, 239-246

37 - BELLANTI J. A.
Antibody responses in serum and nasal secretions of children immunized with inactived and attenuated measles virus vaccines
New Engl. J. Med. 1969, 280, 628

38 - BENOIST Met WALTZING P.
Reactions immunologiques et inflammation articulaire
Presse Médicale, Oct. 1970, 78, 41, 1787-1789

39 - BERG T.
The immunoglobulinsdevelopment during the first year of life.
Alongitudinal study
Acta Paediat. Scand. 1969, 58, 229-236

40 - BERG T.
Immunoglobulins levels in infants with low birth weights
Acta Paediat. Scand. 1968, 57, 369-376

41 - BERG T. et JOHENSON S.
Immunoglobulin levels during childhood with special regard to Ig E
Acta Paediat. Scand. 1969, 58, 513-524

42 - BERGER R., AINBENDER E. HODES H. L., ZEPP H. D. et HEVIZY M. M.
Demonstration of Ig A polioantibody in saliva, duodenal fluid and urine
Nature (Lond). 1967, 214, 420

43 - BERG E. & TJELL J. C.
Paraffin chewing as a saliva-stimulating agent.
J. dent. Res. 1969, 48, 325

44 - BERGLUND G., FINSTROM S., JOHENSON S.
Wiskott Aldrich syndrome.
Acta Paediat. Scand. 1968, 57, 89-97

45 - BERRY C. L.
Histopathological findings in the combined immunity deficiency syndrome
J. Clin. Path, 1970, 23, 193-202

46 - BESANCON Fr., PANIZAL J.
Immunologie cellulaire : Aspects intra cellulaires de la production d'anticorps.
C. R. Acad. Sciences Paris, 1968, tome 267, 59-462

47 - BETHENOD M., NWELON JI, GILLY J.
Un nouveau cas d'aplasie lymphoplasmocytaire avec agammaglobulinémie et pneumonie à pneumocystis carini.
Echec d'une greffe de thymus
Pediatrie 1966, 21, 87

48 - BIENENSTOCK J. & TOMASI T. B.
Secretory gamma-A in normal urine
J. Clin. Invest. 1968, 47, 1162

49 - BIENENSTOCK J., GOLDSTEIN G. & TOMASI T. B.
Urinary gamma-A rheumatoïd factor
J. Lab. Clin. Med. 1969, 73, 389

50 - BIENENSTOCK J. and STRAUSS H.
Evidence forsynthesis of human colostral γ A as 11^S dimer
The Journal of Immunology 1970, vol. 10, n° 9, 274-277

51 - BIENENSTOCK J.
The significance of secretory immunoglobulins
Cand. Med. Ass. J. Juil. 1970, 103, 39-43

52 - BOETTCHER B.
ABO blood group agglutinis in saliva
Acta haemat. (Basel), 1967, 38, 351

53 - BRADLEY J. et al.
The in vitro prôliferation of lymphocyte from patients with hypogammaglobulinaemia
Clin. Exp. Immun. Sept. 1967, 2, 549, 557

54 - BRANDTZAEG P.
The significance of oral hygiene in the prevention of dental diseases.
Odont. 1964, T. 72, 460

55 - BRANDTZAEG P.
Immunochemical comparison of proteins in human gingival pocket fluid, serum and saliva
Arch. oral Biol. 1965, 10, 795

56 - BRANDTZAEG P.
Local factors of resistance in the gingival area.
J. periodant Res. 1966, 1, 19

57 - BRANDTZAEG P.
Hidden antigenic determinant in secretory immunoglobulin A
Nature (Lond). 1968 a, 220, 292

58 - BRANDTZAEG P.
Glandular secretion of immunoglobulins
Acta path. microbiol. Scand. 1968 b, 74, 624

59 - BRANDTZAEG P.
A new antigenic determinant of secretory immunoglobulin A
Acta path. microbiol. scand. 1969, 77, 334

60 - BRANDTZAEG P.
Unfolding of human secretory immunoglobulin A
Immunochemistry 1970 a, 7

61 - BRANDTZAEG P.
Human secretory immunoglobulins. II. Salivary secretions from individuals with selectively excessive or defective synthesis of serum immunoglobulins.
Scandinavian Journal of Haematology, suppl. nº 12, 1970, 1-83

62 - BRANDTZAEG P. et al.
Immunoglobulin M : local synthesis and selective secretion in patients with immunoglobulin A defiency
Science, Mai 1968, 160, 789-791

63 - BRETON A. et coll.
Lymphocytophtisie avec dysgammaglobulinémie chez un enfant
Arch. franc. Pediat. 1963, 20, 131

64 - BRODY J. I., OSKI F. A., WALLOCH E.
Neonatal lymphocyte reactivity as an indication of intrautérine bactérial contact
Lancet Juin 1968, 1396-1398

65 - BROUCHET J.
L'ataxie-telangiectasie ou syndrome de Louis Bar (à propos de 2 observations)
These Médecine Toulouse 1966

66 - BRUTON O. C.
Agammaglobulinémia
Pediatrics juin 1952, 6, 722-727

67 - BRUTON O. C.
A decade with agammaglobulinémie
J. Pediat. Mai 1962, 60, 672-676

68 - BUCKLEY R. H., BRADFORD W. D.
Selective immunoglobulins deficiency associated with thymic alymphoplasia.
Pediatrics 1967, 39, 306

69 - BUCLKEY R. H. et al.
Serum immunoglobulins
Abnomalitres associated with chronic urticaria in children
J. Allerg. Nov. 1967, 40, 294-303

70 - BUCLKEY R. H., YOUNGER B.. BRUMLEY G. W., DURHAM N. C.
Evaluation of serum immunoglobulin concentrations in the perinatal period by use of a standardized method of measurement
The J. of Pediatrics vol. 75, n° 6, Déc. 1969, 2

71 - BULL D. et al.
Defiencicy of immunoglobulin A in intestinal disease
Gastroenterology, Fév. 1968, 54, 2, 313-320

72 - BURDER H. J.
Control of diarrhea in secondary hypogammaglobulinemia by fresh plasma infusions
New Eng. J. Med. 1967, 277, 15, 802-803

73 - BURKE, KROVETZ, GOOD
Occurence of pneumocystis carinii pneumonia in children with agammaglobulinémia
Pediatrics 1961, 28, 196-205

74 - BURTIN P.. BUFFE D., GRABBAR P.
Les hypogammaglobulinémies atypiques (hypogammaglobulinémies récessives non liées au sexe). Étude immuno chimique et génétique.
Ann. Inst. Pasteur 1964, 106, 519

75 - BUSER F., BUTLER R.
Susceptibility to infection and Ig A deficiency in the infant
The J..of Pediatrics Janvier 1968, 72, 1, 29-31

76 - CABANEL G. et al.
Rheumatoïd polyarthritis in the adult manifesting as agammaglobulinémia
Sem. Hop. Paris, Nov. 1969, 45, 3034-3039

77 - CALVANI
On a case of familial hypogammaglobulinémia
Mal. Puffel, Oct. 1966, 18, 686-687

78 - CAPLINGER, K. J. et al.
Primary acquired lactase deficiency with acquired hypogammaglobulinemia Report of a case and Review of the litterature
Amer J. Dis. Child, Mars 1968, 115, 377-387

79 - CAROIT M., SOLMCA J.
Les manifestations articulaires de l'agammaglobulinémie
Actualité Rhumatologique 1967, 13-16

80 - CASTMAN J. M. et al.
Thymic alymphoplasia, previously reported as dysgammaglobulinemia type I
J. Pediat., Mai 1970, 76, 722-727

81 - CASSIDY J.L. et al.
Anti IgA levels antibodies in patients with selective IgA deficiency and connective tissue diseases
Clin. Res. 1969, 17, 351

82 - CHAPTAL J., JEAN S., BONNET M.
Agammaglobulinémie avec polyarthrite chronique évolutive
Arch. Franc de Ped. 1964, 21, nº 7, 809-817

83 - CHARPIN J. et al.
Pulmonary manifestations of agammaglobulinémia in adolescents
Marseille red. 1968, 165, 183-185

84 - CHILGREN R. A., MEUWISSEN H. J., QUIC P. G., GOOD R. A. & HONG R.
The cellular immune defect in chronic mucocutancous affections
Lancet, 1969, I, 1286

85 - CHINI A. et al.
Immunologie study on a splenectomized patient with isolated deficiency of IgM
G Mal Infett, Mai 1967, 19, 321-322

86 - CHANDRA R. K. et al.
Generalised non progressive vaccina associated with IgM deficiency
Lancet, Avril 1969, 1, 687-689

87 - CLAMAN H. N., MERILL A.
Isolated severe gamma-A deficiency immunoglobulins levels, clinical desorders and chromosome studies
J. Lab. Clin. Med. Février 1970, 75, 2, 307-315

88 - CLAMAN H. N. et al.
Immunoglobulins and hypogammaglubulinemia
Lancet, Juin 1968, 1, 1310-1311

89 - CLAMAN H. N., MERILL D. A. & HARTLEY T. F.
Salivary immunoglobulins : normal adult values and dissociation between serum and salivary levels.
J. Allergy 1967, 40, 151

90 - CLEVELAND W. W. et al.
Fœtal thymic transplant in a case of Di George's syndrome.
Lancet 1968, 2, 1211

91 - COHEN A. B., GOLDBERG G., IONEON R. L.
Immunoglobins in nasal secretions of infants.
Clinical and experimental immunology 1970, vol. 6, 713-760

92 - COLLINS-WILLIAMS C., LAMENZA C. & NIZAMI R.
Immunoglobulin Ig A : a review of the literature
Ann. Allergy 1969, 25, 225

93 - COLLINS J. R. and ELLIS D. S.
Agammaglobulinemia, malabsorption and rheumatoid-like arthritis.
Amer. J. Med. 1965, 482, 39, 476

94 - CONN H. O. and QUINTILIANI R.
Severe diarrhea controlled by gammaglobulin in the patie t with agammaglobulinemia, amyloidosis and thymoma.
Ann. intern. Med. 1966, 65, 528

95 - COOMBS R. R. A., KUNTER A., JONES W. E., BENNICH H., JOHANSON S. G. O., PANZANI R.
Detection of Ig E (IgND) specific antibody (probably reagin) to castor-bean allergen by the red-cell-linked antigen antiglobulin reactions.
Lancet 1968, v. 25, 1115-1121

96 - COOMBS R. R. A., FEINSTEIN A. & WILSON A. B.
Immunoglobulin determinants the surface of human lymphocyte.
Lancet Nov. 1969, v. 29, 1157-1160

97 - COOPER H. L., RUBIN A. D.
Synthesis of non ribosomal RNA by lymphocytes. A response to phytohemagglutinin stimulation.
Science 1966, 152, 516

98 - COOPER M., CHASE H., GOOD R. A.
A Wiskott Aldrich syndrome : an immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity
Amer. J. Med 1968, 99, 499

99 - COOPERBAND S. R., RISENG S.
Studies on the in vitro behaviour of agammaglobulinemic lymphocytes
J. Clin. Invest. 47, 836, 1968

100 - CORUNITCHANSTRY Y., BERTHILLIER G. et GOT
Mise en évidence et caractérisation des complexes formés entre les immunoglobulines Ig A du colostrum humain et la trypsine et la chromotrypsine
Clinica chimica acter 1970, 30, 83-92

101 - COSTEA N., YAKULIS V., SCHMALE J., HELLER D.
Light chain determinants of exocrine isoagglutinines
The Journal of immunology 1968, v. 101, nº 6, 1248-1262

102 - CRABBÉ P. A., BAZIN H., EYSSEN H. & HEREMANS J. F.
The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing Ig A in the gut.
Int. Arch. Allergy 1968, 34, 362

103 - CRABBÉ P. A., CARBONARA A. O. & HEREMANS J.F.
The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing gamma-A-immunoglobulin.
Lab. Invest. 1965, 14, 235

104 - CRABBÉ P. A. & HEREMANS J. F.
Lack of gamma-A-immunoglobulin in serum of patients with steatorrhoea.
Gut. 1966 a, 7, 119

105 - CRABBÉ P. A. & HEREMANS J. F.
The distribution of immunoglobulin-containing cells along the human gastrointestinal tract.
Gastroenterology 1966 b, 51, 505

106 - CRABBÉ P. A., NASH D. R., BAZIN H., EYSSEN H. & HEREMANS J. F.
Antibodies of the Ig A type in intestinal plasma cells of germfree mice after oral or parenteral immunization with ferritin.
J. exp.Med. 1969, 130, 723

107 - CRABBÉ P. A. et al.
Normal and defective production of immunoglobulins in the intestinal tract.
Bibl. Paediat. 1968, 87, 161-181

108 - CRABBÉ P. A.. KEREMANS J.
Selective Ig A deficiency with steatorrhea a new syndrome.
Amer. J. Med. 1967, 42, 2, 319-326

109 - CRABBE A.
Le tissu lymphoïde des muqueuses gastrointestinales humaines.
I - Caractéristiques sécrétoires
Presse Médicale, Sept. 1968, 76, 36, 1734-1737
II - Rôle
Presse Médicale, Octobre 1968, 76, 39, 1875, 1878

110 - CREYSSEL R.
Structure et métabolisme des gamma-globulines
Médecine Infantile, Août-Septembre 1967, 7, 527-549

111 - CRUCHAUD A. et al.
Immunogenecity of human gammaglobluin bound to macrophages after inhibition of RNA synthesis.
The J. of Immunology, Mai 1970, 104, 5, 1256-1261

112 - CRUCHAUD A., ROBERT M., CIRARD J. P., RIVAT L., ROPARTZ L.
Primary antibody deficiency syndrome of adult onset.
Evidence for genetic transmission.
The America J. of Med. Août 70, 48, 815-523

113 - CRUCHAUD A. et al.
Agammaglobulinémie in only of a pair of monozygous twins : description and trial therapy by transfusion of isologous immunologically competent cells.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., Mars 1968, 13, 245-257

114 - DANS J. A.
A case of swiss type agammaglobulinémie and achondroplasia
Brit. M. J. 1966, 2, 1371

115 - DAGUILLARD F. HEURER D. C.
Apparent impairment of primary antibody response with intact immunological memory
Clin. Exp. Immunol. 1970, 7, 597-602

116 - DALE E. Mc Farlen, OPPENHEWN J.
Impaired transformation in en ataxia telangiectasia in part due to a plasma inhibitory factor.
The J. of Immunology, Déc. 1969, 103, 6, 1212-1222

117 - DAMACCO F. et al.
The occurence of serum 7S IgM in diseases associated with immunoglobulin abnormalities
Int. Arch. Allerg. 1970, 38, 618-626

118 - DELLA Santa L. et al.
Hypogammaglobulinemia and bronchectasies
Minerva Pediat. Mars 1967, 19, 605-607

119 - DENT P. B., OLSON G. B., GOOD R. A. et al.
Rubella virus, leucocyte interaction and its role in the pathogenesis of the congenital rubella syndrome.
Lancet, Février 1968, 291-293

120 - DEVILLER P.
Études de la composition des protéines de quelques préparations commerciales de gamma-globulines humaines.
Thèse Lyon 1969, nº 54

121 - Dl Georges A.M.
Congenital absence of thymus and its immunological consequences : concurrence with congenital hypoparathyroïdism .
Birth Defects 1968, 4, 116

122 - DOLOVICH J. et al.
Antibodies of nasal and parotid secretions ofragweed allergic subjects
J. allerg. Mai 1970, 45, 286-294

123 - DOOREN et al.
Sex linked thymic epithelial hypoplasia in two siblings
The J. of Pediatrics Janvier 1968, 72, 1, 51-62

124 - DOUGLAS S. D. et al.
Human lymphocyte response to phytomitogensin vitro
normal, agammaglobulinemic and paraproteinemic individuals
J. Imm. Déc. 1969, 103, 1185-1195

125 - DOUGLAS S. D.
Clinical, serologic and leukocyte function studies on patients with idiopatic "acquired" agammaglobulinémia and their families.
Amer J. Med. Janvier 1970, 48, 48-53

126 - DOUGLAS S. D. et al.
Agammaglobulinémia and coexistent pernicious anaemia
Clin. Exp. Immun. Février 1970, 6, 181-187

127 - DREYFUS B., MOCTAUT H., SALMON Ch., BOIVIN P., SULTAR C., MONNENI P., GALAND C., CERTRON J. P.
Hématologie. Anémie réfractaires, états préleucémiques et anomalies enzymatiques multiples.
C. R. Acad. Sc. Paris, 1968, T. 266, Série D, 1627-1630

128 - DREYFUS B. et al.
Bone marrowaplasia with hypogammaglobulinémia.
Nouv. Rev. Franc. Hemat., Janvier-Février 1969, 9, 33-40

129 - DUDGEON J. A., PATH F. C., MARSCHALL W. C., SOOTHILL J. F..
Immunological responses to early and late intrauterine virus infections
The J. of Ped., vol. 75, nº 6, 2, Déc. 1969

130 - DUIC A. et al.
Swiss agammaglobulinemia with hypoglycemia, osseous changes and eosinophilia
Canad. Med. Ass. J., Juillet 1970, 103, 64-68

131 - DUBOIS R. S., ROY C. et al.
Disaccharidase deficiency in children with immunogic deficits
The J. of Pediatrics Mars 1970, 76, 3, 3 77-385

132 - DUPUY J. M.
Exploration de l'hypersensibilité retardée par le 2-4 deontrochlorobenzène (D. N. C. B.)
Presse Médicale 20 Janvier 1968, 76, 8, 123-124

133 - DURANT J. R., EISNER J. W.
"Asymptomatic" type I dysgammaglobulinemia in sibling
Annals of Internal Médecine Avril 1968, 68, 4, 867-871

134 - EISNER J. W. et al.
Intestinal lymphangiectasia with immunoglobulin A deficiency
Amer. J. Dig. Dis. Déc. 1968, 13, 1055-1064

135 - ELSEN A. H., KAPARTI G., LASZLOT
Immunologic deficiency in ataxia telangiectasie
New. England J. Med. 1965, 272, 18

136 - EGGERT R. C., WILSON D., GOOD R.
Agammaglobulinemia and regional enterits
Annals of Intern Medicine Septembre 1969, 71, 3, 581-585

137 - EVANS D. I.
A case of dysgammaglobulinemia
Arch. Dis. Child, Février 1970, 45, 144-150

138 - EVANS D. I.

Variante possible du syndrome de Wiskott Aldrich
Arch. of Dis. of Child. 1970, 45, 527

139 - ESCANDE J. P. et HEWITT J.
L'ataxie telangiectasie
Presse Médicale 1969

140 - EYSERRIC G., RABAUD P. et coll.
Agammaglobulinémie avec purpura nécrotique varicelleux et forte lymphocytose chez un nourrisson.
Arch. Franç. Ped. 1960, 17, 772-783

141 - FABRANI C.
Les infections consécutives avec carences immunitaires
Sem. Hop. Paris 1970, 46, 19, 1292-1297

142 - FERGIN R. et al.
Ataxia telangiectasia with granulocytopenia
The J. of Ped. Septembre 1970, 77, 3, 431-438

143 - FEINGLOD M. et al.
Ig A deficiency associated with partial deletion of chromosome 18
Amer J. Dis. Child, Février 1965, 117, 129-136

144 - FINLEY S. L. et al.
Immunological profile in a chromosome 18 deletion syndrome with Ig A deficiency
J. Med. Genet. Décembre 1969, 6, 383-393

145 - FINLEY S. L. et al.
Ig A abence associated with a ring 18 chromosome
Lancet 1968, 1, 1095

146 - FINLEY S. L. et al.
Immunological profile with in a chromosome 18 deletion syndrome with Ig A deficiency
J. Med. Anet. Déc. 1969, 3, 338-393

147 - FRANCIS T.
Inactivation of epidemic influenza virus by nasal secretions of human individuals.
Science 1940, 91, 91, 198

148 - FRANCOISR, ROSENBERG D., MONNET P., MANUEL Y.
Les agammaglobulinémies
Medec. Infantile Août-Septembre 1967, 7, 559-564

149 - FRANCOIS R., ROSENBERG D.
Syndrome d'infection à répétition par carence en β_2 A globulines
Arch. Franç. Pédiat. 1965, 22, 8, 913, 927

150 - FRANCOIS R. et al.
Dissociated deficiency of immunoglobulins and suprarencil deficiency. Possible association of immunological deficiency and autoimmune desorder.
Ann. pediat (Paris) Nov. 1967, 14, 750-756

151 - FRASER G.
Partial monosomy 18
Lancet 1964, 1, 664

152 - FREY P. C.
Clinical aspects of the concept of antibody deficiency
Rev. Med. Suisse Rom., Fév. 1969, 81, 133-150

153 - FREYCON F.
Les déficits en immunoglobulines et leur traitement
Cahiers Médicaux Lyonnais, avril 1966, 42, 871-887

154 - FROMMEL D., PEREY D. Y. E., GOOD R. A.
Métabolism of gamma-G and gamma-A immunoglobins in normal and hypogamma globulinémie chickens.
The journal of Immunology 1970, v. 105, 1-6

155 - FUDENBERG H., GERMAN J. L., HUNKEL H. G.
The occurence of rhumatoïd factor and other abnormalities in families of patients with agammaglobulinemia
Arthritis Rheuns 1962, 5, 565

156 - FULGINITI et al.
Agammaglobulinémia and achondroplasia
Brit M.J. 1967, 2, 242

157 - GADJOS A.
Biochimie des Immunoglobulines
Presse Médicale, Février 1969, 77, 329-332

158 - GALY P.
Pneumopathie causée par désordre immunologique
Poumon cœur, 1967, 23, 1161-1163

159 - GALLOGHER J. C.
Agammaglobulinémia, arthritis, tenosynovitis
Med. J. austr., Juillet 1968, 2, 69-70

160 - GAROFALO L. et al.
Deux cases of agammaglobulinemia type Bruton
Fracastero, Mai-Juin 1967, 60, 202-211

161 - GATTI R. A. et al.
Development in bone, blood and immunity
New Engl. J. Med. Juillet 1970, 282, 276-277

162 - GATTI R. A. et al.
Hereditary lymphopenic agammaglobulinemia associated with a distinctive from of short lumbed dwarfism and ectodermal dysplasia.
J. Pediat., Oct 1969, 75, 675, 684

163 - GEBALA A. et al.
Studies on the pathogenesis of observed cases of the Lovis Bar syndrome
Pol. Med. J. 1970, 9, 367-372

164 - GELLMAN E. F. et al.
Congenital hypogammaglobulinemia Hodgkin's disease : a case report and review of the litterature
J. Pediat., Janvier 1970, 76, 131-133

165 - GELZAYD E. A., KROFT S.C. and FITCH W. F.
Immunoglobulin A : localization in rectal mucosal epithelial cells.
Science 1967, 157, 930

166 - GELZAYD E. A., KRAFT S. C., FITCH F. W. & KIRSNER J. B.
Distribution of immunoglobulins in human rectal mucosa. II. Ulcerative colitis and abnormal mucosal control subjects.
Gastroenterology, 1968 a, 54, 341.

167 - GENCO R. J. & TAUBMANN M. A.
Secretory gamma-A antibodies induced by local immunization.
Nature (Lond.), 1969, 221, 679

168 - GENCO R. I., YECIES I., KARUSH F.
The immunoglobulins of equine colostrum and parotid fluid.
The Journal of Immunology 1969, v. 103, nº 3, 437-444

169 - GEWING H. et al.
Decreased properdin activity in Swiss Type lymphopenie agammaglobulinemia.
Lancet, Mai 1968, 1, 982

170 - GILLY R. et al.
Pulmonary manifestations of hypogammaglobulinémia in children
Poumon cœur, 1967, 23, 1163-1168

171 - GINSBERG A. et al.
Pernicious anemia and monoclonal gammopathy in a patient with Ig A deficiency.
Amer J. Med., Juin 1970, 40, 787-791

172 - GITLIN D. et CRAIG J.
The thymus and other lymphoïd tissues in congenital agammaglobulinemia thymic alymphoplasia and lymphocyte hypoplasia and their relation to infection.
Pediatrics, Octobre 1963, 517-539

173 - GITLIN D., GORDON V., CRARG J.
Thymic alymphoplasia and congenital aleuko-cytosis
Pediatrics 1964, 184-192

174 - GLANZMANN E. and ENICKER P.
Essentielle lymphocytophtisie
Ann. Paediat. Basel 1950, 175, 1

175 - GOLDBERG N. M. et al.
Primary "acquired hypogamma" a suggested mode of inheritance
Clin. Exp. Imm., Octobre 1969, 5, 399-405

176 - GOLDBERG L. S., DOUGLAS S. D. & FUDENBERG H. H.
Studies on salivary gamma-A in agammaglobulinemia
Clin. Exp. Immunol. 1969, 4, 579-589

177 - GOOD R. A.
Graft treatment of immunological deficiency
Lancet, Juin 1969, 1, 1162

178 - GOOD R. A. et al.
Relationship between thymus dependant cells and humnal immunity
Nature (London), Juin 1970, 226, 1256-1257

179 - GOOD R. A., ROTSTEIN J.
The simultaneous occurence of rheumatoïd arthritis and agammaglobulinemia.
J. Lab. Clin. Med., 1957, 49, 343

180 - GOOD R. A., KELLY W. D., ROTSTEIN J. and WARCO R. L.
Immunological deficiency diseases. Agammaglobulinemia, hypogammaglobulinemia. Hogkin's disease and sarcoidosis.
Progr. Allergy, 1962, 6, 234

181 - GOTOFF S. P.
Lymphocytes in congenital immunological deficiency deseases
Clin. Exp. Imm., Octobre 1968, 3, 843-856

182 - GOWANS J.L. et KNIGHT E. J.
The route of recirculation of lymphocytes in the rat.
Proc. Roy. Soc. B. 1964, 159, 257

183 - GRAF M. N. et al.
Diseases of maturation of the lymphoïd system.
Advances Intern Med., 1969, 15, 395-417

184 - Mc GUIGAN J.E. et al.
Studies of the immunologic defects associated with intestinal lymphangiectasia, with some observations on dieteray control of chylons acites.
Ann. Inter. Med., Février 1968, 68, 348-404

185 - GREEN G. E.
Properties of a salivary bacteriolysin and comparison with serum beta lysin.
J. dent. Res., 1966 a, 45, 882

186 - GREEN G. E.
Inherent defense mechanisms in saliva.
J. Dent. Res. 1966 b, 45, 624

187 - GREEN G. E. & WILSON R. M.
Gamma globulin levels in serum and saliva of hyper-and hypogammaglobulinemia patients.
J. dent. Res., 1964, 43, 714

188 - GREENWOOD R. D. et al.
Swiss type agammaglobulinemia in the United States .
Autosomal recessive lymphopenic thymic dysplasia with agammaglobulinemia
Amer. J. DrsChild, Janvier 1971, vol. 121, 30-34

189 - GROUCHY J. de et DANOU F.
Étude des Ig A, G et M dans 5 cas de déletion partielle du chromosome 18.
Annales de Génétique 1969, 12, 2, 99-101

190 - GRISCELLI E., VASSALI P.
The distribution of large dividing lymph node cells in syngeneic recipient in rats after intravenous injections.
J. Exp. Med. 1969, 130, 1427-1451

191 - GRUNBERG J. et coll.
Nouvelle observation de maladie granulomateuse.
Syndrome de Bridge et Good
Ann. Pediat 1970, 17, 8-9, 560-568

192 - HADDAD Z. H. et al.
Immune deficiency and Ig E
Lancet 1, 627-628, Mars 1970

193 - HADDAD Z. H. et al.
Ig A - Ig M and partial deletion of chromosome 18
Lancet 1, 678, Mars 1969

194 - HALPERN B., ROBINEAUX R., KOURILSKY R.
Étude morphodynamique et ultrastructurale de la stimulation lymphocytaire par la phytohemagglutinine.
Bull. Soc. Chim. Biol 1968, 50, 5-6, 1059-1076

195 - HALPERN B., KY NT, AMACHE N.
Le test de transformation lymphoblastique et ses applications actuelles.
Med. Int., Février 1969, 4, 2, 151-161

196 - HANSON L. A.
Aspects of the absence of the Ig A system.
Immunologic Deficiency Diseases in Man, Birth Defects Original Article Series vol. 4. Bergsma. D. (ed.).
The national Foundation - March of Dimes, New-York, 292

197 - HANSON L.A., HOLMGREN J., JODAL U., JOHANSSON, B. G. & LONNROTH I.
On secretory Ig A.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 1969, 110, 86

198 - HARDY J. B., Mc CREKEN G. H., MELLITS E. D., GILKESON M. R., SEVER J. L., BALTIMORE Ph. D., BETHESDA M.
Serum immunoglobulin levels in newborn infants. III. Some preliminary observations from a survey of cord blood levels in 2. 600 infants.
The J. of Ped., vol. 75, nº 6, 2, Décembre 1969.

199 - HAVEZ R., GUERRIN F., MUH J. P. & BISERTE G.
Caractérisation et isolement des immunoglobines A de la muqueuse gastrique.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 1966 b, 160, 571

200 - HAWORTH J. C., HOOGSTRATEN J. and TAYLOR H.
Thymic alymphoplasia.
Arch. dis. Child. 1967, 42, 40

201 - HAWORTH J. C.
Concentration of gamma-A globulin in serum, saliva, in nasopharyngeal secre - tions of infants and children.
J. Lab. Clin. Med. 1966, 67, 922

202 - HERMANN P. E., HINZENGA K. A., HOFFMAN H. N., BROWN A. C. and MARKOVITZ.H
Dysgammaglobulinemia associated with nodular hyperplasia of small intestine
Amer. J. Med. 1966, 40, 78

203 - HEREMANS J. F.
gamma-A- globulin in health and disease.
Ser. Haematol. 1965, 4, 17

204 - HEREMANS J. F., CRABBÉ P. A. & MASSON P. L.
Biological significance of exocrine gamma-A-immunoglobulin.
Acta med. scand. 1966, (suppl. 445), 84

205 - HEREMANS J.
The Ig A system, general consideration and the association of deficiency with human disease
Immunologic deficiency diseases in man.
This developmental immunology Worshop. Sanibel Island Fort Meyers.
Febr. 1967. To be published by Good R. A. and Finstad J.

206 - HILL L. E.
Primary immunity deficiency in children
Thorax, Mars 1970, 25, 254

207 - HITZIG W. H., KAY H. E. and COTTIER H.
Familial lymphopenia with agammaglobulinemia. An attempt at treatment by implantation of fetal thymus.
Lancet, 1965, 2, 151

208 - HITZIG W. H. and WILLI H.
Hereditare lymphoplasmocytäre, dysgenesie.
Schweiz med. Wchrchr 1961, 91, 1925

209 - HITZIG W. H.
Clinique des syndromes à manque d'anticorps.
Minerva Pediat 1966, 18, 1952

210 - HITZIG W. H.
Swiss type of agammaglobulinemia.
Third developmental immunology Workshop. Sanibel Island Fort Meyers.
Immunologic deficiency diseases in man. Febr. 1967.
To be published by Good R. A. and Finstad J.

211 - HITZIG W. H. et al.
The swiss type of agammaglobulinemia
Engibn Inn. Med. Kinderherlk, 1968, 27, 79-154

212 - HOBBS J. R.
Deficit en immunoglobulines dans une population atopique.
Lancet, Novembre 1970, 1061

213 - HOBBS J. R. et al.
Immunoglobulin levels in infants after intrautérine transfusion.
Lancet Juin 1968, 1400-1401

214 - HOBBS J. R. et al.
Dysgammaglobulinemia type IV
Clin. Exp. Immun, Septembre 1967, 2, 589-599

215 - HOBBS J. R. et al.
Immune balance in dysgammaglobulinemia type IV
Lancet, 20 Juanuary 1968, 110-114

216 - HOLMES B., QUIE P. G., WINDHORST D. B. and GOOD R. A.
Fatal granulomatous disease of childhood. An inborn abnormality of phagocytic function.
Lancet 1966, 1, 1225

217 - HOLT P. J. L., LING N. R., WINTER G. C. B., Mc CARTHY C. F. READ A. E. and YOFFEY J
Response to phytohaemoagglutinin.
Lancet 1966, 1, 980

218 - HONG R. et al.
Immunological restitution in lymphopenic immunological deficiency syndrome
Lancet, Mars 1968, 1, 503-506

219 - HONG R. et al.
Thymic hypoplasia and thyroïd dysfuntion.
New Eng. J. Med., Février 1970, 282, 470-474

220 - HOOFT C., HANWERE R. de, BURTIN P.
Dysgammaglobulinemie familiale.
Ann. de Pédiatrie, Mai 1967, 21, 5, 1451-1457

221 - HUNTLEY C. C. et al.
Immunoglobulins in infants of rubella-exposed mothers
The J. of ped., vol. 75, nº 6, Décembre 1969, 2, 1186-1193

222 - HUDSOM E. et al.
Pancreatic deficiency and neutropenia with associated immunoglobulin deficit
Arch. Int. Med. (Chicago), Février 1970, 125, 314-316

223 - HULOR D. et al.
Electron microscopic studies of lymphocytes in various forms of antibody deficiency in children.
Blut., 1970, 20, 169-177

224 - HURLIMANN J., WALDESBUHL M. & ZUBER C.
Human salivary immunoglobulin A. Some immunological and physicochemical characteristics.
Biochim. biophys. Acta, 1969, 181, 393

225 - HUSAK I. et al.
Study of the immunologic restoration of allogenic hematopoietic radiation chimeras.
Rev. Franc. Étud. llen. Biol., novembre 1968, 13, 887-893

226 - IMMONEN P. et al.
The Immunoelectrophoretic gamma-A-globulins in malabsorption.
Ann. Paediat. 1966, 207, 5, 269-276

227 - ISHIZAKA K. et J.
Biological function of $\gamma\epsilon$ antibodies and mechanisms of reaginic hypersensitivity.
Clin. Exp. Immunol. 1970, v. 6, 25-42

228 - JANEWAY C. A.
The Immunological system of the child. II. Immunological deficiency states
Arch. Dis. Childh. 1966, 41, 358-366

229 - JEUNET F.
Thymoma, Immunologic deficiencies and hematological abnormalities.
Third development immunologu Workshop. Sanibel Isalnd Fort Meyers
Immunologic deficiency diseases in man.
Février 1967, published by Good R. A. and Finstad J.

230 - JULIEN-MARIE et coll.
Agammaglobulinémie congénitale avec alymphocytose, atrophie lymphoïde et thymique.
Ann. Pediat (Paris) 1965, 8, 9, 507

231 - JULIEN-MARIE, LEVEQUE, DEBAUCHEZ
Syndrome dataxie telangiectasie avec D. D. B. et déficit en gammaglobulines
Arch. Franç. Ped. 1964, 27, 1213-1216

232 - KADOWAKI, THOMPSON, ZUELGER
Lymphoïd chimaerism in congenital immunological deficiency syndrome with thymic alymphoplasia.
Lancet 1965, 2, 1152-1155

233 - KAUFMAN
Secretory Ig A in urinary tract infections
Brit. Med. J. 1970, 4, 463-465

234 - KAWAKAMI K. et al.
Studies on Poliovirus, coproantibody neutralizing antibodies in feces of children following sabin oral poliovirus vaccination.
Amer J. Epidem. 1966, 83, 1

235 - KAY H. E.
Le thymus dans les déficits immunitaires
Proc. Roy. Soc. Med., Septembre 1968, 61, 883-887

236 - KAY H. E.
States of immune deficiency
Rev. Europ. Etud. Clin. Biol., Mars 1970, 15, 249-252

237 - KENRICK K. C. et al.
Immunoglobulins and rubella virus antibodies in adults with congenital rubella
Lancet, Mai 1968, 548-551

238 - KHAN N. et al.
Immunoglobulin M determinations in neonates and infants as an adjunct to the diagnosis of infection.
The J. of Ped. vol. 75, nº 6, 2, D,cembre 1969, 1282-1286

239 - KONING J. et al.
Transplantation of bone marrow cells and fetal thymus in a infant with lymphopenic immunological deficiency.
Lancet, Juin 1969, 1, 1223-1227

240 - KOSICKA, M. et al.
Abt-Letterer-Siwe disease with agammaglobulinemia A and M in an 18 month old child.
Mschr. Kinderherlk, Décembre 1968, 116, 621-623

241 - KOUTSOULIERIS E.
Purpura with hypogammaglobulinemia.
Lancet, Décembre 1968, 2, 1301-1302

242 - KRETSCHMER R. et al.
Hereditary thymic dysplasia : a graft versus host, reaction induced by bone marrow cells with a partial 4ª series histoincompatibility.
Pediat. Res. Janvier 1969, 3, 34-40

243 - KRIEBEL G. W.. SUMMER C. K. ROTHBERG R. M.
Locally produced antibody in human gastro-intestinal senetious.
The Journal of Immunology 1969, vol. 103, nº 6, 1268-1275

244 - KRIVIT H. & GOOD R. A.
Aldrich's syndrome Thrombocytopenia, eczema and infection in infants.
Amer Dis Child, 1959, 97, 137

245 - KRIVIT H. . YUNIS E. & WHITE J. G.
Platelet survical studies in Aldrich syndrome.
Pediatrics, 1966, 37, 339

246 - KUNKEL H. G., SMITH W. K., JOSLIN F. G. NATVIG J. B., LITWIN S. D.
Genetic marker of the gamma-A_2 subgroup of gamma-A immunoglobulin.
Nature 1969, v. 223, 1247-1249

247 - KUSICK and CROSS
Ataxia telangiectasia and swiss type agammaglobulinemia
JAMA 1966, 195, 739

248 - LACHMAN P. J. et al.
Immunoconglutines in human saliva. A group of unusual Ig A antibodies
Immunology 1970, 18, 157-169

249 - LALEZARI P.
Clinical significance of leukocyte iso and auto-antibodies.
Seminars Hemat., 1966, 3, 87

250 - LAWRENCE J. C. et al.
Hypogammaglobulineamia and arthritis.
Ann. Rhesus Dis. Mai 1969, 28, 324

251 - LEFOR N. M. et al.
Relative concentrations of Ig M and Ig G antibodies during the primary response.
J. Immun. Mai 1970, 104, 1276-1286

252 - LERKEN, BAZELON
In vitro lymphocyte transformation in ataxia telangiectasie.
The J. of Pediatrics 1966, 68, 39, 477-479

253 - LEMENAGER J. et coll.
Tuberculose et carences Immunitaires. A propos de deux observations.
Sem. Hop. Paris 1970, 46, 27, 1875-1882

254 - LIEBER E. et al.
Response of agammaglobulinaemic lymphocytes in mixed lymphocyte culture
Clin. Exp. Immun. Juin 1969, 4, 839

255 - LISCHNER H. W. et DIGENGE A. M.
Role of the thymus in humoral immunity
Lancet 1969, 11, 1044-1049

256 - LOBB N.
The synthesis of Ig G by cultured human lymphocytes
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 1968, 46, 397

257 - LOBB N., CURTANS E.
Regulatory genes controlling the synthesis of heavy chains of human immunoglobulin G.
Nature (Lond.) 1967, 214, 783

258 - LONSDALE D., DEODHAR S. D. and MERCER R. D.
Familial granulocytopenia and associated immunoglobin abnormality.
J. Pediat. 1967, 71, 790

259 - LUX S. E. et al.
Chronic neutropenia and abnormal cellular immunity in cartilage hair hypoplasia.
New Engl. J. Med. Janvier 1970, 282, 231-236

260 - Mc CARTHY C. F., AUSTRAD W. I. and READ A. E.
Hypogammaglobulinemia and steatorrhoea.
Amer. J. dig. Dis 1965, 10, 945

261 - Mc CRACKEN G. H. et al.
Evaluation of a radial diffusion plate method for determining serum immunoglobulin levels in normal and congenitally infected infants.
The J. of Ped. vol. 75, n° 6, 2, Décembre 1965

262 - MANTY JAIVI R. et al.
AC maternels dans le serum humain du nouveau né.
Immunology 1970, 18, 449-451

263 - MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., WATCHI J. M., ROUX C., SEGUIN M. et RICHARDET J. M.
Agammaglobulinémie congénitale avec alymphocytose, atrophie lymphoïde et thymique.
Ann. Pédiat. (Paris) 1965, 8-9, 507

264 - MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., CLOUP M., WATCHI J. M. et ALLANEAU Cl.
Alymphocytose congénitale, greffe thymique le 28e jour.
Ann. Pédiat. (Paris) 1966, 12, 804

265 - MARIE J. et coll.
Granulomatose septique progressive. A propos de 3 observations.
Ann. Pédiat. 1970, 17, 11, 711-721

266 - MARTINEZ Tello F. J. et coll.
Immunoglobulin production in bronchial mucosa and bronchial lymph nodes, particulary in cystic fibrosis of the pancreas.
J. of Immunol. 1968, 101, 989

267 - MARSHALL W. C. et al.
In vitro lymphocyte response in some immunity deficiency diseases and in intrauterine virus infections.
Proc. Roy. Soc. Med., Avril 1970, 63, 351-354

268 - MATSANIOTIS N., ECONOMOU MAVROU
BCG fatalities new aspects.
Ann. Pediat. 1966, 206, 363

269 - MATSANIOTIS N. et al.
Skin hypersensitivity and in vitro lymphocytic reactivity to tuberculus in childhood.
The J. of Ped. Mai 1968, 72, 5, 599-605

270 - MATSEROKA Y., YAGI Y., MOORE G. E., Press man D.
Isolation and characterization of Ig A produced by an established human lymphocytoïd cell Km.
The J. of Immunology 1970, v. 104, nº 1, 1- 7

271 - MEDIA T. et al.
Immunoloğlobulin A in the sputim of unspecific respiratory tract infection.
Helv. Med. Acta (suppl.), 1969, 49, 149

272 - MESSNER R. P. et JELINEK J.
Receptions for human gamma-G globulins on human neutrophils.
The J. of Cl. Investig. 1970, 49, 2165-2171

273 - MEUWISSEN H. J. et al.
Bone marrow transplantation in lymphopenic immunological deficiency disease.
Rev. Europ. Etud. Clin. Biol., Février 1970, 15, 151-154

274 - MEUWISSEN H. J.
Lymphocyte studies in congenital thymic dysplasia.
The one way stimulation test.
The J. of Pediatrics Février 1968, 72, 2, 177-185

275 - MEUWISSENI H. J. et al.
Treatment of lymphopenic hypogammaglobulinemia and bone marrow aplasia by transplantation of allogeneic marrow. Crucial role of histocompatibility matching.
New. Eng. J. Med. Septembre 1969, 281, 691-697

276 - MICHOLOWSKI A., BARTOSZAVIG W.
Blastic transformation in leucocyte cultures.
Lancet 1966, 2, 1130

277 - MIHAESCO C. et al.
Structure of M immunoglobulins
Rev. Franç. Étud. Clin. Biol., Novembre 1969, 14, 843-847

278 - MILLER M., SUNSHINE P.
Quantitation of cord serum Ig A as a screening procedure to detect congenital infection results in 5 006 infants.
The J. of Pediatrics vol. 75, nº 6, 2, 1287-1291, Décembre 1969

279 - MILLER M. E. et al.
A familial deficiency of the phagocytosis enhancing activity of serum related to a dysfunction of the fifth component of complement (C_5)
New Eng. J. Med., Février 1970, 282, 354-358

280 - MILSTEIN C. et al.
Occurence of the Inv genetic markers in the subgroups of human kappa chains
J. Molec. Biol., Décembre 1969, 46, 599-602

281 - MOLLISON P. L.
ABO group and hypogammaglobulinaemia
Lancet, Mai 1969, 1, 467

282 - MONTGOMERY, SOUTH, OLMS, GOOD.
Viral inhibition of lymphocyte response to phytohemagglutinine (P.H.A.)
Science 1967, 157, 1068

283 - MORELL A. et all.
Metabolic properties of Ig G subclasses in man
J. Clin. Invest, Avril 1970, 49, 673-680

284 - MOULIAS R. et al.
Le test de migration des leucocytes du sang périphérique (T.M.L.)
Un nouveau test d'hypersensibilité retardée ' in vitro" chez l'homme.
Utilisation dans les affections autoimmunes humaines. Résultats préliminaires et interprétation.
Presse Médicale, Décembre 1969, 78, 52, 2315-2318

285 - MOZZICIONACCI P., NEZELOF C., ATTAL C., GIRARD F., TRUNG P. H., WEIL J., DESBUQUOIS B. et GADOT M.
La lymphohistiocytose familiale.
Arch. franç. Pédiat. 1965, 22, 385

286 - NATVIG J. B.
Genetics of human immunoglobulins
Biochem. J., Avril 1970, 117, 28-38

287 - NEZELOFF C.
La maladie granulomateuse chronique
Rev. Europ. of Childs et Biol. vol. XV, nº 9, 938, 942, novembre 1970

288 - NEZELOFF C.
Les aplasies thymiques et leur role dans les syndromes immuno déficitaires
Revue du Praticien 1970, 20, 25, 3829-2836

289 - NEZELOFF C.
Classification des maladies immuno déficitaires
Arch. Franç. Ped. 1968, 25, 781-825

290 - NEZELOFF C.
Thymic dysplasia with normal immunoglobulins and immunologic deficiency Pure alymphocytoses
Birth defects 1968, 4, 104

291 - NEZELOFF C., JAMNET M. C.
L'hypoplasie héréditaire du thymus.
Sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire normo plasmocytaire et normoglobulinemique du nourrisson.
Arch. Franç. Pédiat. 1964, 21, 897

292 - NORDIO S. et al.
A few enzymatic and immunologic researches in children with coeliac disease and other chronic enteropathies and with immunologic deficiencies.
Helvetico Paediatrica Acta Jan. 1970, 25, 1, 62-76

293 - OLSON G. B., SOUTH M. A., GOOD R. A.
Phytohaemagglutinin un responsiveness of lymphocytes from babies with congenital rubeole.
Nature 1967, 214, 695

294 - OGRA P. L. et al.
The role of immunoglobulins in the mechanism of mucosal immunity to virus infection.
Pediat. Clin. N. Amer., 1970, 17, 385-400

295 - OSOBA D.
Coopération cellulaire dans la reponse immunitaire primaire. Le besoin d'une terminologie unifiee.
Rev. Europ. d'études Cliniques et biologiques, vol. XV, nº 9, novembre 1970, 929-939

296 - OPPENHEIM J. O., Mc BLEESE M.
Defective lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity in Wiskott Aldrich syndrome.
The J. of Immunology avril 1970, 104, 4, 835-844

297 - ORTOLANI C. et al.
Research on immunoglobulins in external secretions of a subject with agammaglobulinemia.
Folia Allerg. (Ronc), Nov.' Déc. 1967, 14, 467-468

298 - OSTAWIK I. et al.
Poliovirus antibody status and the response to trivalent nal poliovirus vaccune in Norvegian school children.
Acta Paediat. Scand. 1968, 57, 405-408

299 - PACHIOLI R. et al.
Beguez Steinbrick Chediak Higashi. Anomaly Review the litterature and description of a case.
Minerva Pediat., Février 1970, 22, 368-377

300 - PAGE A. R.. HANSEN A. E. and GOOD R. A.
Occurence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia.
Blood 1963, 21, 197

301 - PALA A. M. et al.
Study of the distribution of gastric mucosal antibodies in the third principal immunoglobulin classes (Ig G, Ig A, Ig M).
Folic Allerg (Roma),Mars-Avril 1970, 17, 160-166

302 - PARKHOUSE R. M. E.. ASKONAS B. A., DOURMASHKIM R. R.
Electron microscopic studies of mouse immunoglobulin M ; et structure and reconstitution following reduction.
Immunology 1970, v. 18, 575-584

303 - PAUPE J. et MEYER B.
Les défenses cellulaires contre l'infection
21e Congrés des Pédiatres de Langue Française. E. S. P., Paris 1967

304 - PAUPE J. et MEYER B.
Les immunoglobulines chez l'enfant contre l'infection.
21e Congres de l'Association des Pédiatres de langue Française
T. III 139, un vol. L'Expansion, Édit, Paris 1967

305 - PAPIERNIK M. et NEZELOFF C.
La promotion immunitaire du fœtus humain
Arch. Franç. de Ped. 1970, 27, 8, 777-784

306 - PAPIERNIK M. et NEZELOFF C.
The maturation of cellules immunity in the human fœtus : blastic transformation of blood and thymus lymphocytes.
2th European Congress of Perinatal Medicine, Londres avril 1970

307 - PELKONEN R., SIURALA M. and VUOPIO R.
Inherited agammaglobulinemia with malabsorption and marked alterations in the gastrointestinal mucosa.
Acta med. scand. 1963, 173, 549

308 - PELTIER A. P.
Les facteurs antinucléaires . Signification clinique et immuno pathologique.
Presse Médicale Octobre 1970, 78, 45, 1969-1973

309 - PELTIER A. P. et al.
Determination of the Ig type of complement fixing and non fixing antinuclear factors.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. Octobre 1969, 14, 787-795

310 - PENNY R.
Nodular lymphoïd hyperplasia of the small intestine and hypogammaglobulinémie.
Gastroenterology, Mai 1969, 56, 5, 982-985

311 - PEREY D. Y. et al.
Developpement du système lymphoïde
Analyse fonctionnelle et perspectives thérapeutiques
Rev. franç. Étud. Clin. Biol. avril 1969, 14, 925-931

312 - PERSON H. A., SHULMAN N. R., OSKI F. A. & EITZ MAN
Platelet survival in Wiskott-Aldrich syndrome.
J. Pediat. 1966, 68, 754

313 - PETERSON R. A. D., COOPER M. D. andGOOD R. A.
Lymphoid tissue abnormalities associated with ataxia-telangiectasia.
Amer J. Med. 1966, 41, 342

314 - PETERSON R. D. A., COOPER M. D. & GOOD R. A.
The pathogenesis of immunological deficiency diseases.
Amer. J. Med. 1965, 38, 579

315 - PINK J. R.
Human immunoglobulin subclasses.
Partial amino acid and sequence of the constant region of a gamma 4 chain .
Prochem. J. Mars 1970, 117, 33-47

316 - POLONOSKI C. et al.
Valeurs et limites de la microimmunoélectrophorèse sérique en pédiatrie. Étude de 1300 cas pathologiques.
Ann. Pédiat. 1970, 17, 11, 809-827

317 - PORTA P., NOAKES D. E., ALLEN W. D.
Intestinal sécrétion of immunoglobulins and antibodies to Escherichia coli in the pig.
Immunology 1970, vol. 28, 909-920.

318 - RAY C. G. et al.
Leucocyte interferon production in immunological deficiency diseases.
Lancet, Fevrier 1970, 1, 312

319 - REID R. T.
Reaginic activity associated with immunoglobulins other than Ig E.
J. Immun., Avril 1970, 104, 935-941

320 - REIMINGTON J. S., KENNETH L. Vosti, LIETZE A. and ZIMMERMAN A. L.
Serum protein and antibody activity in human nasal secretions
Journal of Clinical investigation 1964, vol. 43, nº 8, 1613-1624

321 - RICHARDSON A. K., KELLETNER P. C.
The 11S slow colostral immunoglobulin isolation and physicochemical prospection.
Biochemica and biophysica acta 1970, v. 214, 117-124

322 - RIVAT L., GILBERT D., ROPARTZ C.
The in vitro synthesis of subclasses of human gamma-G as demonstrated by a study of an allotypes.
The genes of the Gm system are they structural genes ?
Immunology 1970, 10, 959-966

323 - RIVAT L. et al.
Genetic control of deficiencies in gamma-G subclasse observed among families with hypogammaglobulinaemia.
Nature (London), Mars 1970, 225, 1136-1137

324 - RIVAT L., ROPARTZ C.
Hypogammaglobulines cytogénétiques et déterminisme génétique de certaines hypogammaglobulinémies.
N. R. Fr. Hématol 1970, 19, 3, 355-362

325 - ROBBINS, EITZMAN, ELLIS
Immunochemical evidence for the development of an "acquired" hypogammaglobulinemic state.
New Engl. J. Med. 1966, 274, 607-610

326 - ROBBINS J. B. et al.
Autoimmune hemolytic anemia in a child with congenital X linked hypogammaglobulinemia.
New Engl. J. Med. janvier 1969, 280, 75-79

327 - ROCKEY J. H., HENSON L. A., HEREMANS J. F., KUNKEL H. G.
β_2 aglobulinemia in two healthy men
J. Lab et Clin Med, 1964, 63, 205

328 - ROPARTZ C.
Immunoglobulines humaines et fonctionnement génétique.
Revue de Transfusion 1969, 12, 1, 85-96

329 - ROQUEJEOFFRE Ph.
Carences dissociées en immunoglobulines de l'enfant et du nourrisson.
Thèse en Médecine, Toulouse 1966

330 - ROBERTSON D. M.
Rheumatoïd arthritis and agammaglobulinemia
Canad. Med. Assoc. J. 1960, 82, 81

331 - ROSE N. R. et al.
Experimental autoimmune thyroiditis mechanism of cell and tissue damage produced by immune reactions.
Second internatial symposium on Immunopathology
Brook Lodge 1962, 161-173

332 - ROSEN F. S. et JANEWAY C. A.
The gammaglobulins. The antibody deficiency syndromes
New Engl. J. Med 1966, 275, 709 et 769

333 - ROSEN F. S. JANEWAY C. A.
Danger of vaccination in lymphopenic infants
Pediatrics 1964, 33, 310-311

334 - ROSENBERG D. et FRANCIS R.
Traitement des carences en immunoglobulines
Med. Infantile août-septembre 1967, 7, 575-580

335 - ROSENBERG D. et al.
Dissociated Ig deficiency : deficit Ig A, Ig G with augmentation of Ig M
Pediatric, décembre 1968, 23, 951-953

336 - ROSENBERG D. et FRANCOIS R.
Les carences dissociées en immunoglobulines
Lyon Médical décembre 1965, 57, 1347-1426

337 - ROSENBERG D., FRANCOIS R., MANUEL Y.
La lymphocytophtisie
Med. Inf. Août Septembre 1967, 7, 551-556

338 - ROSENBERG D., FRANCOIS R., MONNET P., MANUEL Y.
Les carences dissociées en immunoglobulines
Médecine Infantile, Août-Septembre 1967, 7, 567-573

339 - ROWELL N. R.
Dermatological manifestations of the immunity deficiency syndromes
But J. Derm. Septembre 1968, 80, 618-620

340 - RUBIN C. E., FAUCI A. S., SLEISENGER M. H. and JEFFRIES G. H.
Immunofluorescent studies in idiopathic steatorrhoea.
Lancet 1964, I, 1127

341 - RUVALCEBA R. H. et al.
Ig A absence associated with short arm deletion of chromosome
J. Pediat. Juin 1969, 74, 964-965

342 - SACREZ R. et al.
Lymphocytophtisie d'evolution atypique.
Arch. Fr. Ped. 1965, 975-986

343 - SAEGESSER F. et al.
Thymoma and acquired immunologic deficiency in immunoglobins
Ann. Clin. Thorac. Cardiovasc. Octobre 1968, 7, 535-541

344 - SALMON S. E.
Modifications des lymphocytes donneurs par transplantation dans les déficiences immunologiques lymphopéniques.
Lancet Juillet 1970, 2, 149-159

345 - SCHALLER J. et al.
Hypergammaglobulinaemia, antibody deficiency, autoimmune haemolytic anemia, and nephritis in infant with familial lymphopenic immune defect.
Lancet 1966, 2, 825-829

346 - SCHMITZ J. et coll.
Hypogammaglobulinemia profonde congenitale avec lymphopénie.
Presse Médicale, Février 1970, 78, 8, 377-379

347 - SEEGER R. C., AMMANN A. J., GOOD R. A.
Progressive lymphoïd system determination : a new familial lymphopenic immunological deficiency disease.
Clin. Exp. Immunol. 1970, 6, 169-180

348 - SEINA L. A. et al.
Congenital, sporadic dysgammaglobulinaemia (absence of Ig A, and partial deficit in Ig G and Ig M).
Inst. grad. Med., Septembre 1969, 5, 45, 637-641

349 - SELIGMAN M. et al.
Abnormalities of immunoglobulins in some primary agammaglobulinémia
Rev. Franç. Und. Clin. Biol. Juillet 1967, 12, 604-607

350 - SELIGMANN M., WEISGEIRBER
Perspectives thérapeutiques dans les déficits immunitaires primitifs graves.
Presse Médicale, Février 1970, 78, 8, 357-358

351 - SELIGMAN M, MIHAESCO C., MESHAKA G.
Antigenic determinants common to human immunoglobulins G and M
Science, 1966, 154-790

352 - SELIGMAN M., FUDENBERG H. and GOOD R. A.
A proposed classification of primary immunologic deficiencies
Amer J. Med. 1968, 45, 817-824

353 - SELIGMAN M.
Les déficits congénitaux en immunoglobulines.

354 - SELNER J. C., MCRILL D. A., CLAMAN H. N.
Salivary immunoglobulin and albumin : development during the newborn period.
The Journal of Pediatrics 1968, v. 72, nº 5, 685-693

355 - SEVER J. L., BETHESDA Ph. D.
Immunoglobulin determinations for the detection of perinatal infections
The Journal of Pediatrics vol. 75, nº 6, Décembre 1969, 2.

356 - SIRTORI C.
Blastic transformation in leucocyte cultures.
Lancet 1967, I, 215

357 - SMITH R.S.
Immunity in infancy
Pediatr. Clin. N. Amer 1960, 7, 269

358 - SMITH R. S., LONGWIRE R. L., REID R. T. and FARR R. S.
The measurement of immunoglobulin associated with human peripheral lymphocytes.
The Journal of Immunology Février 1970, vol. 104, nº 2, 367-376

359 - SMITHWICK E. et col.
In vitro suppression of the lymphocyte response to tuberculin by live mesales virus.
Soc. Exper. Biol. Med 1966, 123, 276

360 - SOOTHILL J. F. et al.
Some relationships between serum immunoglobulin deficiencies and infection in utero and in the early weeks of life.
The J. of Ped. Décembre 1969, vol. 75, nº 6, 2

361 - SOOTHILL J. F.
Classifications des déficits immunologiques.
Proc. Roy Soc. Med. Septembre 1968, 61, 8831-8833

362 - SOOTHILL M. A. et al.
Immunoglobulins in first degree relatives of patients with hypogammaglobulinemia : transient hypogammaglobulinaemia.
A possible manifestation of heterozygocity.
The Lancet Mai 1968, 1001-1003

363 - SOREL R., DALOUS A., ROCHICCIOLI P., GHISOLFI J.
L'utilisation des gamma-globulines à 16 % en pédiatrie dans le traitement des infections récidivantes et des carences immunitaires.
Rev. Med. Toulouse 1968, 4, 1081-1090

364 - SOUTH B. A., COOPER M. D., WOLHERM F. A., GOOD R. A.
The Ig A system. II. The clinical significance of Ig A deficiency : studies in patients with agammaglobulinemia and ataxia-telangiectasia.
American Journal of medicine 1968, v. 44, 168-178

365 - SOUTH M. A., GOOD R. A.
The Ig A system.
III. Ig A levels in the serum and saliva of pediatric patients : evidence for a local immunological systems.
J. Pediat. 1967, 71, 5, 645-653

366 - SOUTH M. A., WOLTHEIN F. A., COOPER M. D. and GOOD R. A.
Local deficiency of immunoglobulin A in the saliva of patients with chronic sinopulmonary disease.
J. of Pediatrics 1965, 67, 941

367 - SOUTH M. A., COOPER M. D., WOLLHEIM F. A., HONG R., GOOD R. A.
The Ig A system studies of the transfert and immuno chemistry of Ig A in the saliva.
J. of Pediatrics, 1965, 615-627

368 - STEWART Sell. PARK A. B., NORDIN A. A.
Immunoglobulin classes of antibody forming cells in vivo.
The Journal of Immunology 1970, V' 104, nº 2, 483-494

369 - STIEHM E.R., AMMANN A. J. and CHERRY J.
Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intrauterine infections
New England J. Med. 1966, 275, 971

370 - STIEHM E. R. and FUDENBERG H. H.
Serum levels of immune globulins in health and disease.
A survey, Pediatrics 1966, 37, 715

371 - STIEHM E. R. and FUDENBERG H. H.
Antibodies to gamma-globulines in infants and children exposed to isologous gamma-globulines.
Pediatrics 1965, 65, 2, 229

372 - STIEHM E. R. and FUDENBERG H. H.
Clinical and immunological features of dysgammaglobulinemia type I.
Amer. J. Med. 1966, 40, 805

373 - STROBER W. et al.
The origin of salivary Ig A
J. Lab. Clin. Med. Mai 1970, 856-862

374 - STOELINGA G. B., MUNSTER J. J.
Antibody deficiency syndrome and autoimmune haemolytic anaemia in a boy with isolated Ig M deficiency dysimmunoglobulineamia type V
Acta Paediat. Scand: 1969, 58, 352-362

375 - STROUD R. A., NAGAKI K., PICKERING R. J., GEWURZ H., GOOD R. A. et COOPER A. D.
Sub-units of the first complement component in immunologic deficiency syndromes : independence of cls and clq.
Clin. exp. immunology 1970, nº 7, 133-137

376 - SUZUKI I. et al.
Intracellular distribution of immunoglobulin heavy and light chains within tissue cultured cells of human lymphoïd origin detected by électron microscopy.
The J. of Immunology Avril 1970, 104, 4, 907-917

377 - TAKABASHI M., YAGI Y., MOOREGE, PRESSMAN D.
Immunoglobulin production in synchronized cultures of human hematopoietic cells cone.
(1) variation of cellular immunoglobulin level with the cycle
The Journal of Immunology 1969, v. 103, nº 4, 834-843

378 - TENNENBOUM J. L. et al.
Chronicpulmonary disease associated with an unusual dysgammaglobulinaemia
Clin. Exp. Immu. Novembre 1968, 3, 983-988

379 - THIBAULT P.
Deficit Immunologique en pneumologie.
Presse Med. Décembre 1969, 77, 2031-2032

380 - THOMPSON R. A., PASQUITH P.
Quantitation of exocrine Ig A in human serum in health and disease.
Clinical and experimental Immunology 1970, vol. 7, nº 4, 491-510

381 - THOMPSON R. A. et al.
Secretory Ig A in the serum
Lancet, Septembre 1969, 517-519

382 - THOMPSON R. A.
Secretory pièce linked to Ig M in individuals deficient in Ig A.
Nature (London), Juin 1970, 226, 946-948

383 - TOMASI T. B.
The gamma A globulins. First line of defense.
Hosp. Pratice 1967, 2, 26

384 - TOMASI T. B.
Human immunoglobulin A.
New Engl. J. Med. 1968, 279, 1327

385 - TOMASI T. B.
On the mechanisms of transport and biological significance of antibodies in external secretions.
Arthr. and Rheum. 1969, 12, 45

386 - TOMASI R. B. & BIENENSTOCK J.
Secretory immunoglobulins
Advanc. Immunol. 1968, 9, 1

387 - TOMASI T. B. & CALVANICO N.
Human secretory gamma-A.
Fed. Proc. 1968, 27, 167

388 - TOMASI T. B. & CZERWINSKI D. S.
The secretory Ig A system.
In Immunologic Deficiency Diseases in Man, Birth Defects Original Article Series, vol. 4, 1968.
Bergsma D. (ed). The National Foundation - March of Dimes, New York, 270.

389 - TOMASI T. B., SOLOMON E. M. & PRENDERGAST R. A., TAN E. M.
Characteristics of an immune system common to certain external secretions.
J. exp. Med. 1965, 121, 101

390 - TOMASI T. B. & ZIGELBAUM S.
The selective occurrence of gamma 1 A globulins in certain body fluids.
J. Clin. Invest 1963, 42, 1152

391 - TOMASI T. B.
Structure and function of mucosal antibodies.
Ann. Rev. Med. 1970, 21, 281-298

392 - TORCKINSKY J.
Blood and salivary immunoglobulins in the periodontal diseases.
Rev. Franç. Odontostomat, Février 1970, 17, 223-236

393 - TOURVILLE D. R., ADLER R. H., BIENENSTOCK J. & TOMASI T. B.
The human secretory immunoglobulin system. Immunohistological localisation of gamma-A secretory "piece" and lactoferrin in normal human tissues.
J. exp. Med. 1969, 129, 411

394 - TOURVILLE D. R., BIENENSTOCK J & TOMASI T. B.
Natural antibodies of human serum, saliva, and urine reactive with
Escherichia coli. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 1968, 128, 722

395 - TOURVILLE D. R. & TOMASI T. B.
Selective transport of gamma-A
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 1969, 132, 473

396 - TOUSU M. et al.
Deficiency du 4ème composant du complément chez l'homme
J. Immun. Mars 1970, 104, 728-737

397 - TRUVORROW V.
Concentrations of gamma globulin in the serum of infants during the first 3 mouths of life.
Pediatrics Nov. 1959, 24, 5, 746-751

398 - TRUVORROW W. et al.
Gammaglobulin synthesis in the first mouth of life.
Amer. J. of Diseases of Children Avril 1970, 119, 296-297

399 - TRUELOVE E. L., BIXLER D. & MERRITT A. D.
Simplified method for collection of pure subman dibular saliva in large volu - mes.
J. dent. Res, 1967, 46, 1400

400 - TUNG F. F. & SCHEIN A. H.
The appearance of administered proteins in saliva.
J. dent. Res. 1964, 42, 423

401 - TURIAF J., BATTESTI J. P., MARRAULT M. et LE BRIGAND
Thymomes and hypogammaglobulinémie
Société Médicale des hopitaux de Paris, Séance du 29 mai 1970

402 - TURCK A. et al.
Nasal secretory antibody to inhalant allergens in allergic and non allergic patients.
Immunology 1970, 19, 85-95

403 - TWOMEY J. J. et al.
The gastric disorder in immunoglobulin deficient patients
Ann. Inter. Med. Avril 1970, 72, 499-504

404 - UNAOUME O. R. et al.
The function of macrophages in the immune response.
Seminars Hémat. Avril 1970, 7, 225-248

405 - DE VAAL O. M. and SEYNHAEVE V.
Reticular dysgenesia.
Lancet 195, 2, 1123

406 - VACCARO R. et al.
Ig A and autoimmunity
Lancet, Février 1970, 1, 369

407 - VALDIMARSSON H., HOLT L., HOBBS J.
Lymphocyte abnormality in chronic mucocutaneous candidiasis.
Lancet Juin 1970, 1259-1261

408 - VAN FURTH R., SCHNIT H. R. E. and HIGMANS W.
The immunological development of the human fetus.
J. exp. Med. 1965, 122, 1173

409 - VAN LOGHEM E., NATVIG J. B., MATSUMOTO H.
Genetics markers of immunoglobulins in japanese families. Inheritance of associated markers belenging to one Ig A and three Ig G sub classe.
Ann. Hum. Genet. London 1970, v. 33, 351-358

410 - VASSALO C. L., ZAWADZKI Z. A. and SIMONS J. R.
Recurrent respiratory infections in a family with immunoglobulinemia deficiency.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1970, 101, 245

411 - VESIN P.
De la diarrhée des carences en immunoglobulines aux entéropathies avec pertes de protéines.
Sem. Hop. Paris Décembre 1965, 3014-3019

412 - VESLOT J., NEZELOF C. et VILLEMUR P.
Becegitte mortelle, agammaglobulinémie, alymphoplasmocytose et hypoplasie thymique (à propos d'une observation).
Arch. Franç. Pédiat. 1966, 23, 113

413 - VICE, HUNT W. L., DREVY S.
Contribution of the b and c light chain loci to the composition of rabbit gamma-G immunoglobulins.
The Journal of Immunology 1970, v. 104, nº 1, 38-44

414 - VIDAL J., MICHEL F. B., ROBINET L. M.
Étude des Ig A sériques au cours des bronchites chroniques de l'adulte avec emphysème
Soc.Sc. Med. Biol. de Montpellier, séance du 13 avril 1970

415 - VIDAL J., SÉRIÉ A., MICHEL F. B., LEVY R.
Anticorps de la muqueuse bronchique.
Marseille Médical 1970, 10, 739-741

416 - VIDAL J., MICHEL F. B., SÉRIÉ A., MONTINOUL C.
Moyens de défense généraux et locaux de la muqueuse respiratoire
Rev. Prat, Janvier 1971, 21, 3, 423-432

417 - VILDE F., VILDE J. L., BASS F et NEZELOFF C.
La maladie granulomateuse chronique.
Étude de la phagocytose des polynucléaires
Revue Europ Cl. et biol., novembre 1970, vol. XI, nº 9, 984-954

418 - VIRELLA G., HOWARD A.
Distribution of heavy chain subclasses of immunoglobulin G in normal Ig G and residual Ig G from hypogammaglobulinaemia sera.
Clin. Exp. Immunol. 1970, 7, 671, 680

419 - VORLAENDER K. O.
Antibody deficiency syndrome
Deutsch Med. Wsch. Janvier 1969, 94, 239

420 - WAGNER A. et al.
Syndrome de malabsorption dans le déficit partiel en immunoglobuline Ig A.
Deutsch Med. Wschr, Octobre 1969, 94, 2023-2028

421 - WARNER N. L., WHR J. W., THORBECKE G. J. and OVARY Z.
Immunoglobulins, antibodies and the bursa of Fabricius : inhibition of agammaglobulinemia and the loss of cell antibody forming, capacity by hormonal bursectomy
The Journal of immunology 1969, v. 103, nº 6, 1317-1330

422 - WALDMANN T. A. and LASTER L.
Abnormalities of albumin metabolism in patients with hypogammaglobulinemia.
J. Clin. Invest 1964, 42, 1025

423 - WALDMAN R. H., MACH J. P., STELLA M. M., ROWE D. S.
Secretory Ig A in human serum
The Journal of Immunology 1970, v. 101, nº 1, 43-47

424 - WATSON C. C. et al.
Immunoglobulin in protein calorie malnutrition
Arch: Dis. Child 45, Avril 1940, 282-284

425 - WINTER G. C. B., Mc CARTHY C. F., READ A. E. and YOFFEY J. M.
The development of macrophages in phytoaemoagglutinin cultures of blood from patients with idiopathic steatorrhoea and with cirrhosis.
Brit. J. exp. Path. 1967, 48, 66

426 - **WOLF J. A.**
Wiskott-Aldrich syndrome clinical immunologic, and pathologic observations.
J. Pediat. 1967, 70, 221

427 - **YAN L. T., CASTOLDI G. and MITUS W. J.**
Cytochemical study of the transformed normal and abnormal lymphocytes.
Fed. Proc. 1967, 26, 790

428 - **YOUNG C. Y. and HOBBS J. R.**
Serum gamma-globulin levels in normal, premature, post nature and "small for dates" newborn babies.
Lancet Juin 1968, 1167-1170

429 - **YOUNT W. J., HONG R., SELIGMAN M., KUNKEL H. G.**
Structural gene defects and preponderance of gamma-G_3 subgroup in patients with hypogammaglobulinémie.
J. Clin. Invest. 1969, 48, 92.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : MOYENS DE DÉFENSE CONTRE L'INFECTION	3
I - Voie afférente	6
II - Voie éfférente	10
A. Immunité cellulaire	10
B. Défenses humorales spécifiques	17
C. Phénomène d'interférence virale	26
D. Défense humorale non spécifique	26
III - Immunité locale	27
CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES DÉFICITS IMMUNITAIRES	37
I - Atteinte de la voie afférente	42
- granulomatose septique progressive	43
- syndrome de Chediak-Higashi	48
- déficit en certains facteurs du complément	49
- syndrome de Schwachman-Diamond	50
- neutropénie périodique chronique	51
- hypoplasique splénique congénitale	51
II - Atteinte de la voie éfférente	52
- syndrome de Wiskott-Aldrich	54
- déficit de l'immunité cellulaire thypodépendant	59
- déficits immunitaires humoraux bursodépendants	68
- maladies touchant de façon symétrique humorale et cellulaire	88
CHAPITRE III : MOYENS D'EXPLORATION	
A - Immunité humorale	102
B - Étude du système lymphoïde	120
C - Immunité locale	130

Pages

D - Autres examens 131

CHAPITRE IV : OBSERVATIONS 133

CHAPITRE V : COMMENTAIRES 217
I - Cliniques 219
II - Biologiques 241
III - Thérapeutiques 284

CONCLUSIONS 293

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 6 avril 1971

Le Président de l'Université
L. LARENG

Le Président du Jury
A. BARDIER